

HORMONAKTIVE MIKROADENOME
DER HYPOPHYSE-DIAGNOSE
UND MIKROCHIRURGISCHE ENTFERNUNG

Sabine Zehendner

1902



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. F. Marguth

HORMONAKTIVE MIKROADENOME DER HYPOPHYSE -
DIAGNOSE UND MIKROCHIRURGISCHE ENTFERNUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilian-Universität München

vorgelegt von

Sabine Zehendner

aus Tutzing

1982

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Fahlbusch

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Marguth

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.1982



DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Herrn Prof. Dr. R. Fahlbusch bin ich zu grossem Dank verpflichtet für die Überlassung des Themas, seinen vielen hilfreichen Hinweisen und der Durchsicht der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. F. Marguth danke ich für die Möglichkeit, dieses Thema an seiner Klinik bearbeitet zu haben.

Herkunft der Befunde

Die Hormonbestimmungen wurden von der endokrinologischen Arbeitsgruppe (Leiter: Prof. Dr. P.C. Scriba) der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn) durchgeführt.

Die lichtmikroskopischen Untersuchungsergebnisse wurden im Institut für Neuropathologie der Universität München (Leiter: Prof. Dr. O. Stochdorf) erarbeitet.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Verzeichnis häufiger Abkürzungen

	<u>Seite</u>
1 <u>EINFÜHRUNG</u>	1
2 <u>METHODEN</u>	3
2.1 <u>Patienten</u>	3
2.2 <u>Gruppenbildung</u>	3
2.3 <u>Befunderhebung</u>	3
2.4 <u>Präoperative Diagnostik</u>	4
2.4.1 Neurologisch	
2.4.2 Endokrinologisch	
2.5 <u>Operation</u>	8
2.6 <u>Postoperative Nachsorge</u>	10
3 <u>ERGEBNISSE</u>	11
3.1 <u>Prolactinome</u>	11
3.1.1 Klinik	
3.1.2 Diagnose	
3.1.3 Operationskomplikationen	
3.1.4 Operationsergebnisse	
3.1.5 Postoperative Befunde	
3.2 <u>Akromegalie</u>	22
3.2.1 Klinik	
3.2.2 Diagnose	
3.2.3 Operationskomplikationen	
3.2.4 Operationsergebnisse	
3.2.5 Postoperative Befunde	

	<u>Seite</u>
3.3 <u>Cushing</u>	31
3.3.1 Diagnose	
3.3.2 Operationskomplikationen	
3.3.3 Operationsergebnisse	
3.3.4 Postoperative Befunde	
4 <u>DISKUSSION</u>	38
5 <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	60
6 <u>TABELLEN</u>	62
7 <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	76
8 <u>LEBENS LAUF</u>	88

Verzeichnis häufiger Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
CB	Bromergocriptin (Pravidel [®])
CRF	Corticotropin releasing factor
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GON	Gonaden
GH	Somatotropin
HVL	Hypophysenvorderlappen
HHL	Hypophysenhinterlappen
i	insuffizienz
IE	Internationale Einheit
IH	Inhibiting hormone
IHT	Insulin - Hypoglykämie - Test
is	intrasektär
LH	Luteinisierungshormon
LRH	LH releasing hormone
n	normal
NNR	Nebennierenrinde
OGTT	Oraler Glukose - Toleranztest
PIF	Prolactin inhibiting factor
PRL	Prolactin
ps	parasellär
RH	Releasing hormone
TGB	Thyroxin gebundenes Hormon
THYR	Schilddrüse
TRH	TSH releasing hormone
TSH	Thyreotropin
ss	suprasellär

1 EINFÜHRUNG

Etwa 10% aller intrakraniellen Tumoren – im Krankengut der Neurochirurgischen Universitätsklinik München sogar mehr als 20% – sind Hypophysenadenome. Besonderheiten hinsichtlich ihrer operativen Therapie ergeben sich aufgrund der Topographie der Hypophyse und ihrer Schlüsselstellung bei der Regulation des Hormonhaushaltes.

Die Geschichte der Hypophysenchirurgie beginnt um die Jahrhundertwende mit Versuchen, die Sella turcica auf den beiden prinzipiell möglichen Wegen zu eröffnen: Transkraniall von der Schädelkalotte (HORSLEY 1898) und transsphenoidal vom Gesichtsschädel aus (SCHLOFFER 1907). Entscheidende Richtlinien für die weitere Entwicklung setzten die 1914 und 1917 erschienenen Publikationen von Harvey CUSHING; wegen der höheren Rezidivquoten gab er jedoch um 1930 den transsphenoidalen Zugang wieder auf und operierte nur noch transkraniall. Erst Ende der 60-er Jahre wurden durch Einführung mikrochirurgischer Operationstechniken in die Neurochirurgie sowie durch umfassende Fortschritte auf dem Gebiet der Endokrinologie die Diagnostik und die Therapie von hypophysären Erkrankungen erheblich verbessert.

Einerseits waren jetzt die technischen Voraussetzungen für eine subtile Präparation an der Hypophyse und ihren Nachbarstrukturen von transsphenoidal her geschaffen und somit die Möglichkeit zu einer Tumorexstirpation unter Schonung des Hypophysenparenchyms gegeben (selektive Adenomektomie). Zum anderen lagen nun auch suffiziente Methoden zur Objektivierung von Hormonstörungen und zum Nachweis des Behandlungserfolges vor, da persistierende Hormonexzesse als indirekte Hinweise auf Tumorresiduen bzw. -rezidive erfasst werden können.

Dank der modernen endokrinologischen Funktionsdiagnostik ist es heute möglich, hormonaktive Adenome bereits im Millimeterstadium ihrer Entwicklung zu diagnostizieren und einer Therapie zuzuführen. Die Existenz von sehr kleinen Hypophysentumoren als Zufallsbefund bei Autopsien beschrieb COSTELLO schon 1936. Auch CUSHING beobachtete um 1930 in Sektionen intraselläre Hypophysenadenome, in denen er das pathologisch-anatomische Substrat für das zentrale Cushing-Syndrom sah und die er als "minute adenomas" bezeichnete. Synonym dazu prägte GUIOT später den Begriff der "cir-

cumsript adenomas". Laut HARDY (1973, 1980) werden in der heutigen Terminologie der Hypophysenpathologie unter Mikroadenomen Tumoren einer Grösse bis etwa 10 mm Durchmesser verstanden - eine Definition, die wegen der Ähnlichkeit in ihrer Diagnostik, Therapie und Prognose auf Adenome bis zu 12 - 14 mm Durchmesser erweitert werden kann (FAHLBUSCH 1980, GIOVANELLI 1980).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Bedeutung der transssphenoidalen Operation für die Therapie hypophysärer Mikroadenome zu untersuchen. Der Wandel von einer ophthalmologischen Diagnose proliferativer Hypophysenprozesse zur endokrinologischen Frühdiagnose bei Tumoren in der Grössenordnung eines Mikroadenoms erklärt, weshalb für die Klinik heute praktisch nur den hormonesezernierenden Mikroadenomen eine Bedeutung zukommt. Neben den GH- und ACTH-produzierenden Adenomen wird besonders Gewicht auf die Gruppe der Prolactinome gelegt, die erst seit 1972 durch die Bestimmung der Serumprolactinspiegel von den endokrin inaktiven Hypophysentumoren abgrenzbar sind.

2 METHODEN

2.1 Patienten

Die vorliegende Untersuchung umfasst 86 Patienten mit hormonaktiven Mikroadenomen des Hypophysenvorderlappens, die von 1971 bis Mai 1978 an der Neurochirurgischen Klinik der Universität München operiert wurden. Als Zugang zur Sella turcica wurde ausschliesslich der transnasale, transsphenoidale Weg mit dem Ziel einer selektiven Adenomektomie gewählt.

2.2 Gruppenbildung

Bezüglich der klinischen Symptomatik sowie der präoperativen Diagnostik waren

28 Patienten mit PRL-produzierenden,
40 Patienten mit GH-produzierenden und
18 Patienten mit ACTH-produzierenden

Hypophysentumoren zu erwarten. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation lag in der Gruppe mit Akromegalie bei 45 Jahren (52,2% Frauen), mit Amenorrhoe-Galactorrhoe-Syndrom bei 32 Jahren (100% Frauen) und mit M. Cushing bei 37 Jahren (77,8% Frauen).

2.3 Befunderhebung

Den Befunden der Neurochirurgischen Klinik, der Universitätsaugenklinik und der Medizinischen Klinik Innenstadt, in der die Hormonanalysen in der Regel erfolgten, wurde der Krankheitsverlauf prä- und postoperativ entnommen und tabellarisch erfasst. Angaben über die Operation stammen aus Anaesthesiejournalen und Operationsberichten, die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen erarbeitete das Institut für Neuropathologie.

2.4 Präoperative Diagnostik

Alle Patienten wurden vor der Operation endokrinologische, neuroradiologisch und zum Teil auch ophthalmologisch untersucht.

2.4.1 Die endokrinologische Funktionsdiagnostik - vorwiegend mittels radioimmunologischer Hormonbestimmungen - umfasste Messungen der Serumbasalspiegel vor und nach Verabreichung stimulierender bzw. suppressiver Substanzen.

Norm der Basalspiegel

<u>GH</u>	< 5 ng/ml	(v.WERDER 1975)
<u>PRL</u>	♀ 50 - 650 µE/ml ♂ 50 - 500 µE/ml (20 uE des MCR-Standards entsprechen 1 ng VLS-PRL)	(v.WERDER 1975)
<u>LH</u>	♀ fertil: 1,2 - 7,8 ng/ml Menopause: 2,7 - 30,8 ng/ml ♂ 1,6 - 6,6 ng/ml	(SOUVATZOGLOU 1972)
<u>TSH</u>	0,8 - 5,5 µE/ml	(ERHARDT 1973)
<u>ACTH</u>	0,02 - 0,1 ng/ml	(MÜLLER 1977)
<u>Cortisol</u>	4,5 - 19 µg % radioimmunologisch	(HORN 1975)
<u>Schilddrüse</u>	T ₃ - Test: 32 - 42 % T ₄ - 4,5 - 10 ng% freier T ₄ - Index: 2,0 - 3,8	(HORN 1974)

Eine relativ einfach durchzuführende und dabei aussagekräftige Screening-Methode zur Objektivierung von Hormonstörung ist der sogenannte "Hypophysen-Cocktail":

Der nüchterne Patient erhält die hypophyseotropen Releasing-Hormone TRH (200 µg) und LRH (25 µg) sowie synthetisches ACTH (250 µg) intravenös appliziert. Vor und 30 Minuten nach der Bolusinjektion wird Blutentnommen. Die erste Blutprobe dient zur Bestimmung der Plasmaspiegel der glandotropen Hormone, der Schilddrüsenhormone, der gonadalen Steroide und des Cortisols. Das Stimulationsverhalten von TSH, PRL, LH und Cortisol – zu 50 % auch von GH – kann in der zweiten Blutentnahme überprüft werden, so dass durch diese Untersuchung die Partialfunktionen der Hypophyse bei einem Grossteil der Patienten bereits erfasst werden können. Weiterführende Informationen über die Sekretionsreserven ermöglichen bei gegebenem Anlass gezielte Stimulations- bzw. Suppressionstests.

Die speziell für Patienten mit PRL, GH und ACTH-produzierenden Adenomen relevante Funktionsdiagnostik geht nach folgendem Schema vor:

Bei Patienten mit Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndrom wird ein intravenöser TRH-Test als "PRF-Ersatz" vorgenommen. Vor und 30 Minuten nach Applikation von 200 µg TRH werden neben den TSH- die PRL-Spiegel gemessen, bei Akromegalen zusätzlich die GH-Werte.

<u>Norm</u>	TSH	2,7 - 23,6	µE / ml
	PRL	um 56,5 %	± 1,9

Neben den erhöhten basalen Serumwerten spricht ein verringerter bzw. fehlender TRH-induzierter Prolactin-Anstieg für das Vorliegen einer Hyperprolactinaemie.

Wichtigster Funktionstest bei GH-Überproduktion ist die orale Glukosebelastung (OGTT).

Dem nüchternen Patienten werden 100 g Glukose appliziert und vor sowie in der Regel 60 Minuten danach die Somatotropinwerte im Serum bestimmt. Ein Diabetes mellitus wird diagnostiziert, wenn der Blutzuckerwert nach 60 Minuten über 185 mg % liegt.

Norm GH < 5 ng / ml

Im Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT), in dem neben der HVL-NNR-Achse auch die GH-Sekretion überprüfbar ist, werden bei Akromegalie und Hypercortizismus 0,1 bis 0,15 IE Altinsulin pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht und vor sowie 30 Minuten nach der Injektion Blut entnommen.

Norm GH > 7 ng / ml
Cortisol > 12 µg %

Als Kriterien für eine floride Akromegalie gelten neben den erhöhten Basalspiegeln eine fehlende Suppression durch Hypoglykämie bzw. ein paradoxer Homonanstieg auf Glukose. Des weiteren ist häufig eine mangelnde Stimulierbarkeit der GH-Sekretion im IHT sowie ein inadäquater Anstieg nach TRH-Applikation zu beobachten.

Zur Routinediagnostik bei M. Cushing dient die intravenöse ACTH-Belastung, bei der vor und 30 Minuten nach Injektion von 25 E ACTH der Plasmacortisolspiegel gemessen wird.

Norm Cortisol 23 - 58 µg %

Die spezifische Untersuchung basiert auf dem Dexamethason-Hemmtest. Im Langzeittest (Liddle-Test) werden über 2 Tage in 6-stündigen Intervallen je 0,5 mg Dexamethason appliziert. Die Messung von Serumcortisol und Steroidausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin erfolgt vor und unter Dexamethasongaben.

Die beim Gesunden beobachtete Hemmung der Cortisolproduktion entfällt beim Cushing-Syndrom. Charakteristisch ist ausserdem, dass bereits bei nur geringer Erhöhung der ACTH- und Cortisolspiegel im Plasma die normale 24-Stunden-Rhythmik der Cortikoidsekretion aufgehoben ist.

Mit dem Lysin-Vasopressin-Test erfolgt die Differenzierung zwischen einem hypothalamisch-hypophysär ausgelösten und einem NNR-induzierten Hypercortisolismus. Nach Infusion von 5 IE Lysin-Vasopressin als CRF-Ersatz steigen bei ersterem die ACTH- und Cortisolspiegel reaktiv an, während die supprimierte endogene ACTH-Produktion beim autonomen NNR-Tumor nicht stimuliert werden kann.

2.4.2 Bei jedem Patienten wurden Röntgenübersichtsaufnahmen des Schädels sowie zur Beurteilung der intrasellären Adenomausdehnung eine Tomographie der Sella turcica mit 2 - 3 mm Schichten in anterior-posteriorer und seitlicher Projektion durchgeführt. Vorstellungen über supraselläre und paraselläre Tumoranteile konnten durch die halbaxiale Computertomographie gewonnen werden, so dass die früher durchgeführte Carotisangiographie sowie die Pneumencephalographie mit Cisternographie bei Mikroadenomen keine Routineuntersuchungen mehr darstellen.

Die Indikation zur Carotisangiographie ergibt sich nur bei parasellärem Tumorwachstum, um die Gefässbeziehung zum Adenom (Verlagerung des Carotis-Siphon) darzustellen. Eine Pneumozisternographie ist immer noch bei Patienten indiziert, bei denen das Computertomogramm durch eine hypodense Zone im Sellaeingang den Verdacht auf ein "empty-sella" - Syndrom (Herniation der Cisterna optico-chiasmatica in die Sella turcica) nahelegt.

Zusätzliche Visusprüfungen und perimetrische Gesichtsfeldbestimmungen erfolgten bei Patienten mit ophthalmologischen Beschwerden oder fraglich suprasellären Tumoranteilen zum Ausschluss eines Chiasmasyndroms.

2.5 Operation

Der heute bevorzugte Zugang zur Keilbeinhöhle, prinzipiell möglich transethmoidal, transmaxillär und transnasal, geht auf eine von CUSHING schon 1914 beschriebene sublabial-endonasale Methode zurück. Im Gegensatz zu dem von HARDY und GUIOT inaugurierten transeptalen Vorgang wird in München seit Mai 1972 die einseitige paraseptale Operation bevorzugt, da auf diese Weise das Nasenseptum und das Cavum nasi der Gegenseite geschont werden können.

Operiert wird in Intubationsnarkose mit einer Halothan-Lachgas-Kombination oder Neuroleptanalgesie. Bei einem durchschnittlichen Blutverlust von 0,5 Litern sind in der Regel keine Transfusionen nötig. Narkoseein- und Ausleitung inbegriffen, liegt die Zeitdauer des Eingriffes im Mittel bei 1,5 Stunden. Zeiten darüber treten gehäuft auf bei derbfaserigem Adenomgewebe, vor- ausgegangenen Hypophysenbestrahlungen oder Rezidivoperationen.

Zugang zur Sella

Wie bereits bei der klassischen Operation nach CUSHING beschrieben, steht der Chirurg hinter dem Kopf des Patienten. Nach einem kleinen sublabialen Schleimhautschnitt (1 - 2 cm) im Vestibulum oris, der durch seine T-förmige Schnittführung die Gefahr postoperativer Sensibilitätsstörungen im Wundbereich vermindert, wird der knöcherne Naseneingang freigelegt und die Mucosa einseitig vom Septum abpräpariert.

Zur Eröffnung des Sinus sphenoidalis wird das Septum am Boden eingeschnitten und nach Einführen des Speculums zur Seite gedrängt. Unter dem Mikroskop erfolgt nun die Eröffnung der Keilbeinhöhle. Die Mucosa wird möglichst weitgehend ausgeräumt, der knöcherne Sellaboden mit Mikrobohrer und Stanze abgetragen und das Sellaendost mit der Mikroschere geschlitzt. Im Fall eines Mikroadenoms ist die Eröffnung ca. 10 - 12 mm breit und 8 - 10 mm lang.

Intraselläres Vorgehen

Nach Inzision des Endost versucht der Operateur nun, unter Bildwandlerkontrolle das Adenom mit Kürette und Faszange zu entfernen. Die Vergrößerung lässt im typischen Fall eine Abgrenzung zu zwischen dem Hypophysenparenchym mit seiner Gefäßzeichnung und dem weichen, zerfliesslichen Tumorgewebe, das mitunter von einer Pseudokapsel – bestehend aus einem schmalen Saum atrophischer HVL-Zellen – umgeben ist.

Mikroadenome ab 5 mm nehmen in der Regel grosse Teile der Sella ein und drängen den verbliebenen Vorderlappen an die Sellaperipherie, während die kleineren vorwiegend innerhalb des Hypophysenkörpers lokalisiert sind und zur Auffindung unter Umständen mehrere Orientierungsschnitte in verschiedenen Ebenen erfordern.

Lässt sich ein umschriebenes Mikroadenom deutlich ausmachen, gelingt meist eine selektive Adenomektomie. In den anderen Fällen erfolgt eine möglichst ausgiebige Tumorkürettage. Nach Ausräumung der intrasellären Adenomanteile sinken auch supraselläre Tumorpartien meist in die Sella ein, so dass der Operateur immer extradural arbeiten kann.

Eine zusätzliche Mikrobiopsie des paraadenomatösen Bereichs wird entnommen, wenn die mikroskopische Sellaexploration Besonderheiten in der Konsistenz von Hypophyse oder Tumor ergibt, mitunter auch dann, wenn sich intraoperativ normales und pathologisches Gewebe nicht klar trennen lassen.

Wundverschluss

Die Abdichtung der Sella turcica – zu Beginn der Operationsserie mit Iyophilisierter Dura und Histoacrylkleber – erfolgt überwiegend mit Gelita oder Faszie aus dem Oberschenkel. Letzteres ist nur bei Tumoren ab 5 mm bzw. vergrösserter Sella nötig. Anschliessend wird das Nasenseptum mit einer Naht an seiner basalen Bruchstelle fixiert, die Mukosa an das Septum antamponiert und der Schnitt im Mundvorhof mit Dexon verschlossen. Die Entfernung der Nasentamponade findet 24 – 36 Stunden postoperativ statt.

Seit Juni 1974 unterbleibt prinzipiell eine Antibiotikaphylaxe, da - wie die Erfahrung gezeigt hat - die Gefahr einer Meningitis selbst bei präoperativem Nasenabstrich und antibiogrammgerechter Medikation nicht sicher abgewendet werden kann.

2.6 Postoperative Nachsorge

Bei komplikationslosem Verlauf bleiben die Patienten noch 5 - 10 Tage in stationärer Behandlung. Im Fall von ACTH-produzierenden Mikroadenomen, bei bekanntem Cortisoldefizit oder bei Risikopatienten wird intraoperativ mit einer Hydrocortisontherapie von 50 - 100 mg begonnen, die man postoperativ schrittweise auf 25 mg/die senkt. Diese Dosis wird bis zu der 4 - 6 Wochen später bei allen Patienten erfolgenden endokrinologischen Nachuntersuchung beibehalten. Hier werden dann entsprechend den Ergebnissen der Funktionsdiagnostik gezielt Hormonausfälle substituiert bzw. noch bestehende Hormonexzesse medikamentös eingedämmt. Zum Ausschluss eines erneuten Tumorrezidivs und zur Überwachung der Substitutionstherapie dienen klinische und endokrinologische Kontrollen in halbjährigen Abständen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Prolactinome

3.1.1 Klinik (Tabelle 1)

28 jüngere Frauen mit Hyperprolactinämie - nur 2 hatten zum Zeitpunkt der Operation das Alter von 40 Jahren überschritten - wurden wegen Verdachts auf ein Hypophysenadenom operiert. Retrospektiv liess sich eine mittlere Anamnesedauer von 5 Jahren errechnen, wobei ovarielle Dysfunktionen in der Regel erstes Symptom waren, das zum Arzt führte. Mit Ausnahme einer Patientin (6 p), die sich in der Menopause befand, zeigten alle Blutungsanomalien. Ebenso konnte nur einmal ein ovulatorischer Zyklus (17 p) nachgewiesen werden, allerdings bei gleichzeitig bestehender Corpus-Luteum-Insuffizienz. Spontane oder auf Druck provozierbare Galactorrhoe fehlte nur bei 3 der Frauen: Eine wies eine primäre Amenorrhoe auf (5 p), eine war in der Menopause (6 p) und eine gab bei einem Alter von 34 Jahren anamnestisch eine 11-jährige Amenorrhoe an (7 p).

Tabelle 2

Amenorrhoe	92,9 %	(27 / 28)
Oligomenorrhoe	3,6 %	(1 / 28)
Menopause	3,6 %	(1 / 28)
Galactorrhoe	89,3 %	(25 / 28)

Präoperativ war eine Patientin (19 p) mit Bromocriptin vorbehandelt, ohne jedoch die klinische Symptomatik oder die Prolactinwerte normalisieren zu können.

3.1.2 Diagnose

In allen untersuchten Fällen lagen die basalen Serumprolactinspiegel über 1 000 $\mu\text{E/ml}$:

Bei 13 Patientinnen (46%) waren die Werte $< 4000 \mu\text{E/ml}$, bei 11 Patientinnen (40%) zwischen $4000 - 10000 \mu\text{E/ml}$ und bei 4 Patientinnen (14%) $> 10000 \mu\text{E/ml}$, wobei in 3 Fällen die Werte zwischen $10000 - 11000 \mu\text{E/ml}$ lagen und nur in einem Fall (7 p) $16000 \mu\text{E/ml}$ erreichten.

Ausserdem konnte bei keiner Patientin im TRH-Test eine ausreichende Stimulation der Prolactinsekretion erreicht werden.

Beispiel

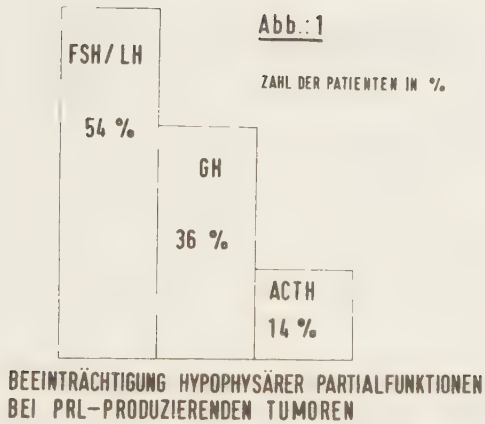
PRL präop.	4275 $\mu\text{E/ml}$	5152 $\mu\text{E/ml}$
Test	Basalwert	TRH-Test
Norm	$\varnothing 50 - 650 \mu\text{E/ml}$	PRL-Anstieg um 56,5% + 1,9

Eine partielle Vorderlappeninsuffizienz durch Kompression des normalen Parenchyms beginnt in der Regel mit einem sekundären Hypogonadismus und wird später von einer sekundären Hypothyreose und einer sekundären NNR-Insuffizienz gefolgt.

Die Überprüfung der weiteren Hypophysären Partialfunktionen ergab bei den Patientinnen

für FSH/LH	in 13 Fällen subnormale, in 2 Fällen insuffiziente Werte,
für ACTH	in 4 Fällen subnormale Werte
für GH	in 8 Fällen subnormale, in 2 weiteren insuffiziente Werte.

Die Funktion des Hypophysenhinterlappens war bei allen Patientinnen intakt.

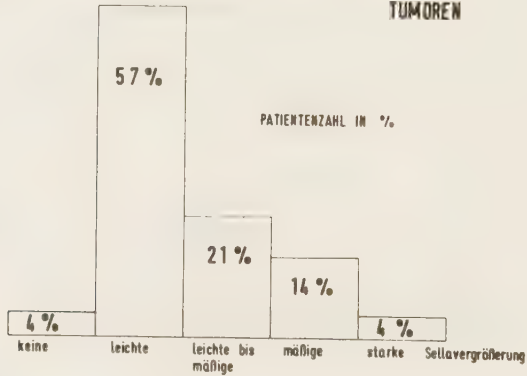


Die Röntgenübersichtsaufnahme des Schädels liessen bei keiner Patientin einen raumfordernden intrakraniellen Prozess vermuten.

Die Sella turcica war bei

- bei 1 Patientin (14 p) anatomisch völlig unverändert,
- bei 16 Patientinnen nur diskret,
- bei 6 Patientinnen leicht bis mässig,
- bei 4 Patientinnen mässig und
- bei 1 Patientin (27 p) stark vergrössert.

Abb.: 2 SELLAVERGRÖßERUNG BEI 28 PRL-PRODUZIERENDEN TUMOREN



Eine pathologische Konfiguration im Sinne eines doppelten Bodens ergab sich 26 mal (92,9%). Nur eine der Frauen wies eine leichte Ausweitung des Sellaeingangs auf (4 p); eine Destruktion des Sellabodens war hingegen nirgends nachweisbar. Eine supraselläre Adenomausdehnung über die Sellaeingangsebene hinaus, jedoch ohne klinische Symptomatik, liess sich computertomographisch in 2 Fällen (19 p, 27 p) feststellen; bei 2 weiteren Patientinnen war der Tumor zusätzlich nach parasellär gewachsen (7 p, 20 p).

Anatomisch wie funktionell konnten demzufolge bei allen Frauen Mikroadenome erwartet werden, womit die Indikation zur transsphenoidalen selektiven Adenomektomie gegeben war.

3.1.3 Operationskomplikationen

Vitale Gefährdungen traten weder intra- noch postoperativ auf. Ohne Beeinträchtigung des Schwangerschaftsverlaufes wurde eine Patientin im ersten Trimenon operiert (16 p). Die beim transsphenoidalen Zugang zur Sella turcica am meisten gefürchteten Komplikationen – eine Meningitis auf dem Boden einer aufsteigenden Infektion oder eine Rhinoliquorrhoe aufgrund einer Duraverletzung – wurde in keinen Fall beobachtet. Bei 5 Frauen musste eine Irritation des Hypophysenhinterlappens bzw. des Hypophysenstiels angenommen werden. Der am ersten postoperativen Tag auftretende Diabetes insipidus erwies sich bei einer Patientin (3 p) als persistent, in den anderen Fällen (1 p, 16 p, 26 p, 28 p) sistierte er nach kurzzeitiger Therapie mit Tegretol bzw. Pitressin-Tannat.

Letalität	0 %	
Meningitis	0 %	
Rhinoliquorrhoe	0 %	
transistenter Diabetes insipidus	14,3 %	(3 / 28)
persistenter Diabetes insipidus	3,6 %	(1 / 28)

3.1.4 Operationsergebnisse (Tabelle 3)

Nur bei 2 Patientinnen (8 p, 23 p) fand sich bei Sellaeröffnung festes Adenomgewebe (7,2%); in 3 Fällen (5 p, 11 p, 25 p) erwies es sich zusätzlich als weich (10,7%); bei allen anderen war der Tumor von einer zerfliesslichen Konsistenz.

Als Folge einer Kompression der afferenten Blutversorgung durch das Adenom und/oder eines zu raschen Tumorwachstums kann es zu Nekrosen und Blutungen im Tumorbereich kommen. Zystische Degenerationen entstehen darüberhinaus – unabhängig von Blutungen – durch eine fortschreitende hydropische Verquellung von Tumorzellen.

Regressive Veränderungen in diesem Sinne zeigten sich bei 8 Prolactinomen:

- 1 Adenom (26 p) war teilweise nekrotisch,
- 2 Adenome (16 p, 18 p) zeigten Zeichen einer älteren Blutung,
- 5 Adenome (2 p, 19 p, 21 p, 27 p, 28 p) enthielten grössere Zysten, in die es in 2 Fällen hineingeblutet hatte (2 p, 19 p).

Die ursprüngliche Konsistenz dieser Adenome war ausnahmslos weich; ebenso zeigte sich eine deutliche Korrelation zur Tumorgrösse:

- 2 Adenome > 10 mm, 1 davon degeneriert,
- 9 Adenome 8 - 10 mm, 6 davon degeneriert.

Bei Tumorgrössen unter 8 mm liessen sich dagegen keine Regressionen nachweisen.

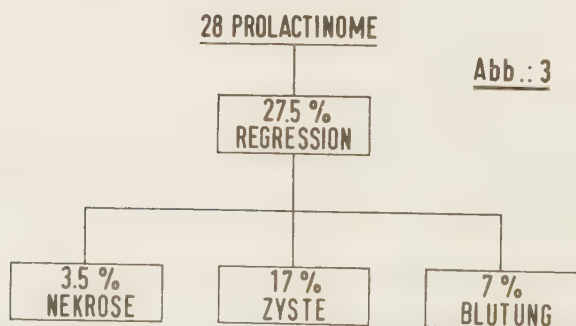


Abb.: 3

REGRESSIVE VERÄNDERUNGEN IM TUMORBEREICH

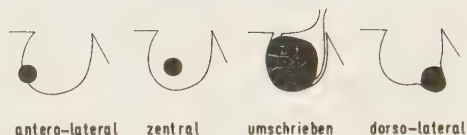
Tumortopik

Von den entfernten Mikroadenomen massen 9 weniger als 5 mm, 16 hatten einen Durchmesser zwischen 5 - 10 mm und einer war ca. 12 mm (4 p) gross. Wie nach den präoperativen neuroradiologischen Befunden erwartet, waren 24 der Tumoren rein intrasellär entwickelte, 2 waren dazu nach parasellär gewachsen (7 p, 20 p) und 2 zystische Prolactinome dehnten sich leicht in die supraselläre Region aus (19 p, 27 p):

intrasellär	85,8 %	(24 / 28)
parasellär	7,1 %	(2 / 28)
suprasellär	7,1 %	(2 / 28)

Die für Prolactinome als typisch beschriebene hypophysäre Lokalisation - posterolateral - fand sich bei 10 der 28 Tumoren. Bei einer Patientin (6 p) zeigte sich in einer praktisch leeren Sella ein dorsolaterales Adenom, histologisch als nicht ganz typisch beschrieben sowie eine Liquorzyste. Mehr zentral lagen 6 weitere Tumoren, 8 Patientinnen wiesen umschriebene Adenome auf, die nahezu die ganze Sella turcica ausfüllten und das verbliebene HVL-Gewebe unter das Diaphragma gedrängt hatten. Dabei war bei einer Patientin (19 p) das eigentliche hormonaktive Gewebe 2 mm, mit der Adenomyzyste zusammen aber 10 mm und leicht nach suprasellär entwickelt. Die mehr den GH-produzierenden Tumoren entsprechende anterolaterale Lokalisation nahmen 2 Prolactinome (20 p, 21 p) ein, jedoch ohne gleichzeitige Erhöhung der basalen Somatotropinspiegel.

Abb.: 4



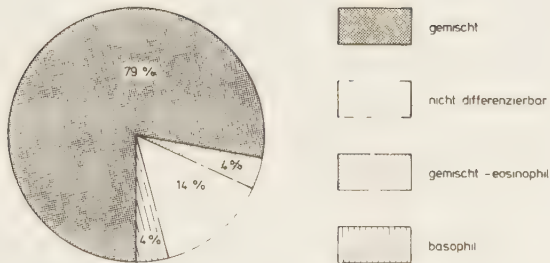
GESAMTZAHL	2 Prolactinome	Prolactinome	Prolactinome	Prolactinome
< 5 mm	50 %	17 %	—	60 %
5 – 10 mm	50 %	83 %	75 %	40 %
> 10 mm	—	—	25 %	—

INTRASELLÄRE LOKALISATION BEI 28 PROLACTINOMEN

Histologie

Als gemischte Tumoren, die definitionsgemäss einen Übergang vom chromophoben zum eosinophilen Typ darstellen, wurden lichtmikroskopisch 22 Adenome identifiziert – davon allerdings 2 als nicht typisch bezeichnet (6 p, 14 p). Bei einer Patientin (18 p) fand sich ein gemischt-eosinophiles Adenom und ein Tumor (28 p) erwies sich als basophil. Die bei der Patientin 13 p entnommene Probeexzision ergab ein Prolactinom, in einem anderen Fall (17 p) enthielt das zur Untersuchung versandte Material nur normales Hypophysengewebe. Bei 2 weiteren Frauen (23 p, 25 p) liess sich weder bioptisch noch histologisch ein typisches Adenom ausmachen.

Abb. 5



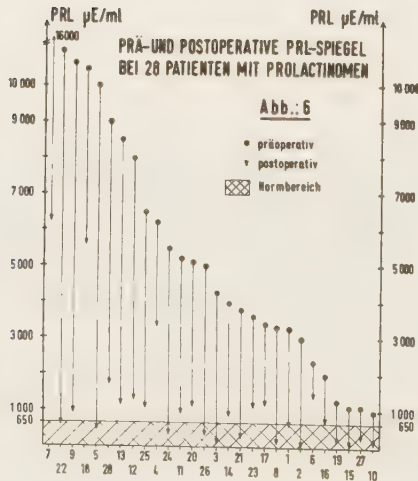
HISTOLOGISCHE AUFARBEITUNG

Eine Biopsie des paraadenomatösen Gewebes wurde bei 4 Patientinnen vorgenommen, wobei 2 derbe (8 p, 23 p) und 2 derb-weiche Tumorkonsistenz (5 p, 25 p) aufwiesen. Invasives Wachstum oder besondere Aktivität fand sich bei keinem Adenom dieses Kollektivs.

3.1.5 Postoperative Befunde (Tabellen 3 und 4)

Nach der Operation zeigten alle Patientinnen Zeichen klinischer Besserung sowie einen deutlichen Abfall der Serumprolactinwerte.

Die Hormonspiegel sanken 12 mal allein durch die Operation (42,9%) und 16 mal nach zusätzlicher Verordnung von Bromocriptin (56,1%) in den Normbereich ab; d.h. die Kombination aus operativer und medikamentöser Therapie erbrachte eine 100%-ige Remission. Von den 12 Frauen mit Kinderwunsch wurden innerhalb der ersten postoperativen Monate 8 schwanger, 4 von ihnen ohne und 4 unter Bromocriptinmedikation.

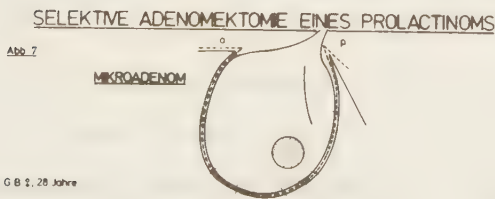


Zwischen den präoperativ gemessenen Prolactinspiegeln und der postoperativen Normalisierungsquote ohne bzw. unter zusätzlicher CB-Therapie liess sich eine deutliche Korrelation feststellen:

Tabelle 5

PRL ($\mu\text{E} / \text{ml}$)	< 4000	4000 - 10000	> 10000
Patientenanzahl	13	11	4
normal ohne CB	62 %	37 %	25 %
normal unter CB	38 %	63 %	75 %

Nach endokrinologischer Testung der anderen Partialfunktionen konnte bei 25 Tumoren der Nachweis einer selektiven Adenomektomie erbracht werden (89,3%). In einem Fall (11 p) war postoperativ GH, in einem weiteren Fall (27 p) T_3/T_4 nicht ausreichend stimulierbar; bei einer Patientin (3 p) erwies sich der Diabetes insipidus als persistent. Alle anderen Frauen zeigten unveränderte oder gebesserte Hypophysenfunktionen.



	PRL	GH	ACTH	TSH	LH	ADH
praoperativ	2981-3192	n	n	n	(n)	n
postoperativ	113-127	n	n	n	n	n
Test	TRH	IHT	basal	TRH	LHRH	17 Std-Durst-versuch
Normalwerte	♂ < 500 ♀ < 650 $\mu\text{E}/\text{ml}$	♂ 30' ♀ > 7 ng/ml	20 - 50 pg/ml	♂ 30' ♀ > 2,7 $\mu\text{E}/\text{ml}$	♂ 30' ♀ > 2 ng/ml	Urinkonzentration > 750 mOsm/kg

3.2 Akromegalie

3.2.1 Klinik (Tabelle 6)

Pathologische GH-Sekretion und akromegaler Habitus unterschiedlicher Ausprägung zeigte sich bei 40 Männern und Frauen. 4 von ihnen waren bereits an anderen Kliniken vorbehandelt. Eine Patientin wurde vor 10 Jahren bestrahlt (5 a), eine andere entwickelte ein Rezidivadenom nach transkranieller Erstoperation (23 a), ein Patient war ebenfalls transkraniell voroperiert worden, wobei retrospektiv nur eine seitliche Sellaeröffnung angenommen werden kann (18 a) und ein Vierter erhielt vor Jahren eine intraselläre Yttriumimplantation (34 a).

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme konnte im Mittel eine 7-jährige Anamnese mit multipler klinischer Symptomatik erhoben werden.

Eine Kardiomyopathie im Rahmen der allgemeinen Visceromegalie liess sich bei 6, eine gestörte Glukoseutilisierung bei 18 und ein Karpaltunnelsyndrom verschiedenen Grades bei 14 Patienten nachweisen. Strumektomiert oder mit einer Struma belastet waren im erfassten Krankengut 26 Fälle, 4 davon mit Tracheomalazie. Über ophthalmologische Beschwerden klagten 5 Patienten:

- (1 a) mit akuten bitemporalen Ausfällen,
- (6 a) mit beginnender Chiasmasymptomatik,
- (23 a) mit linksseitiger Hemianopsie nach inkompletter Okulomotoriusparese im Anschluss an eine transkranielle Hypophysenoperation,
- (34 a) mit endokriner Ophthalmopathie, die zu Doppelbildern beim Blick nach oben führte,
- (36 a) mit homonymen Gesichtsfeldausfällen, verursacht durch eine traumatische Schädelbasisfraktur;

d.h. bei 3 der 40 Patienten konnte eine adenom-induzierte Augensymptomatik angenommen werden.

3.2.2 Diagnostik

Die präoperativ bestimmten Somatotropinspiegel waren bei 38 der Akromegalen über die Norm erhöht:

8	wiesen Werte zwischen	5 - 10 ng/ml auf
8	zwischen	10 - 20 ng/ml
12	zwischen	20 - 30 ng/ml
5	zwischen	30 - 50 ng/ml
5	über	50 ng/ml

In zwei Fällen (5 a, 19 a) ergaben die Messungen GH-Werte unter 5 ng/ml. Die Funktionsdiagnostik erbrachte bei ihnen ebenso wie bei den anderen Patienten Hinweise auf eine floride Akromegalie: Entweder zeigte sich keine Stimulation durch Hypoglykämie, im TRH-Test ein inadäquater oder bei der oralen Glukose-Belastung ein paradoxer Anstieg der GH-Sekretion.

Beispiel:

GH präop. (ng/ml)	22	22 - > 35,5	22 - > 20	13,9 - > 21,5
Test	basal	OGTT	IHT	TRH
Norm (ng/ml)	≤ 5	Δ GH < 5	Δ GH > 7	Δ GH < 5

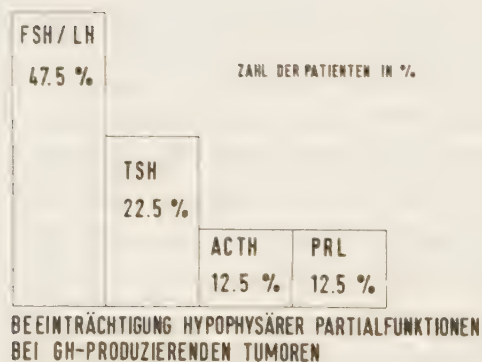
Bezüglich der anderen Hypophysenfunktionen ergaben sich für:

FSH/LH	in 9 Fällen insuffiziente, in 10 Fällen subnormale Werte,
TSH	in 2 Fällen insuffiziente, in 7 Fällen subnormale Werte,
ACTH	in 2 Fällen insuffiziente, in 3 Fällen subnormale Werte,

PRL in 4 Fällen insuffiziente, in einem Fall ein subnormaler Wert.

Die Funktion des Hypophysenhinterlappens war bei allen Patienten intakt.

Abb.: 8

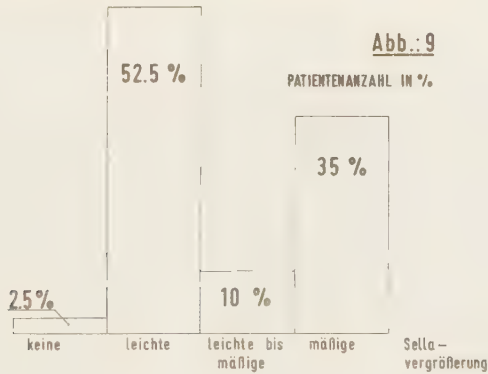


Neuroradiologisch liess sich bei 2 der Kranken (1 a, 6 a) eine leicht supraselläre Tumorausdehnung vermuten, 7 mal (2 a, 4 a, 10 a, 12 a, 13 a, 26 a, 33a) war das Adenom zusätzlich nach parasellär gewachsen und bei 3 weiteren Patienten (13 a, 23 a, 26 a) schien der Sella-boden destruiert. Nur in einem Fall (37 a) stellte sich der Türkensattel anatomisch unverändert dar.

21 mal war er leicht,
4 mal leicht bis mässig und
14 mal mässig vergrössert.

Die Konfiguration war 36 mal im Sinne eines doppelten Bodens verändert (90,2%), 3 mal zeigte sich ein dicker Sellaboden (11 a, 26 a, 28 a), einmal ergab sich eine Ballonsella (18 a).

SELLA-VERGRÖßERUNG BEI 40 GH-PRODUZIERENDEN TUMOREN



3.2.3 Operation

Der Operationsverlauf entsprach im allgemeinen dem der Prolactinome. Ein Versuch, das Adenomgewebe selektiv zu entfernen, wurde auch in den Fällen unternommen, in denen das HVL-Gewebe nicht klar identifiziert werden konnte (11 a, 15 a, 16 a, 23 a, 33 a, 24 a).

An Komplikationen wurde 3 mal ein Diabetes insipidus beobachtet (18 a, 29 a, 34 a), der sich in einem Fall als persistent erwies (19 a). Am

dritten postoperativen Tag trat bei einem Patienten (22 a) eine Rhinorhorrhoe auf, die jedoch 3 Tage später sistierte.

Letalität	0 %	
Meningitis	0 %	
Liquorrhoe	2,5 %	(1 / 40)
Diabetes insipidus transient	5,0 %	(2 / 40)
Diabetes insipidus persistent	2,5 %	(1 / 40)

3.2.4 Operationsergebnisse (Tabelle 7)

Nach Eröffnung der Sella turcica fand sich 37 mal eine weiche, einmal eine weich-derbe (25 a) und einmal eine fibrosierte Tumorkonsistenz (8 a). Regressive Veränderungen im Sinne zystischer Degeneration oder Blutungen zeigten sich nur bei 5 der 40 Adenome (12,5 %), obwohl 40 % grösser als 8 mm waren (16 / 40).

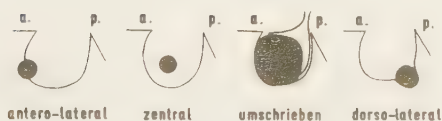
Tumortopik

Bei 19 Patienten waren die Mikroadenome kleiner als 5 mm (47,5 %), bei 13 lagen sie zwischen 5 und 10 mm (32,5 %), bei den anderen 8 erreichten sie Grössen zwischen 10 und 12 mm (20 %). Eine rein intraselläre Tumoralage fand sich bei 30 der operierten Fälle. 2 der Adenome (1 a, 6 a) waren - korrelierend zur Augensymptomatik - leicht nach suprasellär, 7 nach parasellär gewachsen (2 a, 4 a, 10 a, 12 a, 13 a, 26 a, 33 a), und 2 brachen zusätzlich in die Keilbeinhöhle ein (13 a, 20 a).

intrasellär	75,0 %	(30 / 40)
parasellär	17,5 %	(7 / 40)
suprasellär	5,0 %	(2 / 40)

Bezüglich der Tumorlokalisation ergaben sich 21 antero-laterale und 13 umschriebene Adenome; 2 der Tumoren hatten sich, den Prolactinomen ähnlich, dorsolateral und ein weiteres mehr zentral entwickelt. In 3 Fällen zeigten sich Besonderheiten: Bei einem Patienten ergab sich neben einem frontolateral lokalisierten Tumor ein Osteom des Sella-bodens (23 a), bei 2 anderen waren die Adenome invasiv in die Keilbeinhöhle eingebrochen (13 a, 33 a).

Abb.:10



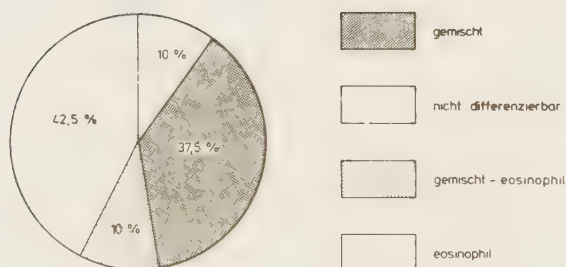
GESAMTZAHL	21 Adenome	1 Adenom	13 Adenome	2 Adenome
< 5 mm	71 %	100 %	—	50 %
5 – 10 mm	29 %	—	38 %	50 %
> 10 mm	—	—	62 %	—

INTRASELLÄRE LOKALISATION BEI 40 GH-PRODUZIERENDEN ADENOMEN

Histologie

Die lichtmikroskopische Aufarbeitung der eingesandten Gewebeproben ergab 17 eosinophile, 4 gemischt eosinophile (3 a, 23 a, 27 a, 33 a) und 15 gemischte Adenome, von denen eines (19 a) Zeichen hoher Aktivität aufwies. In 2 Fällen wurde der Tumor nicht näher klassifiziert (5 a, 40 a) und bei 2 anderen Patienten gelangte zu wenig pathologisches Material zur histologischen Untersuchung (21 a, 24 a).

Abb. 11



HISTOLOGISCHE AUFARBEITUNG

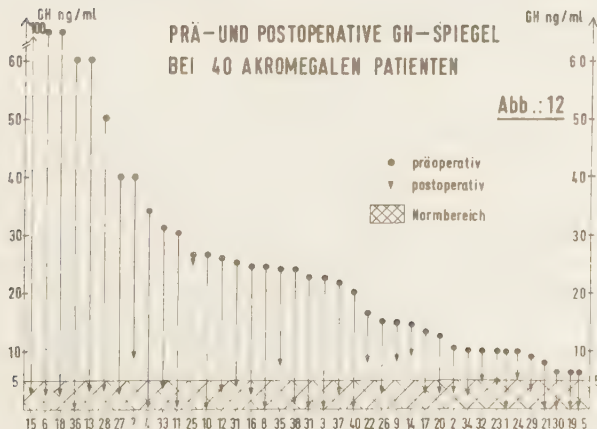
Probeexzisionen des paraadenomösen Gewebes wurden 4 mal vorgenommen: Ein Patient (5 a) war vorbestrahlt, bei einem (8 a) fand sich intraoperativ eine derbe Tumorkonsistenz und 2 zeigten invasives Wachstum (13 a, 33 a). Dabei war das Hypophysengewebe in 3 Fällen unverändert, nur bei einem der Kranken - wohl als Bestrahlungsfolge - fibrosiert (5 a).

3.2.5 Postoperative Befunde (Tabelle 8)

Durch den neurochirurgischen Eingriff konnten die Somatotropinspiegel von 30 Patienten in den Bereich der Norm gesenkt werden (75%); 4 weitere wiesen zwar regelrechte Basalwerte auf, zeigten aber in der Funktionsdiagnostik eine Stressinsuffizienz, womit eine besonders sorgfältige Überwachung postoperativ angezeigt ist (10%). Nicht völlig beseitigt wurde der Homonexzess bei 6 Patienten, deren klinisches Beschwerdebild jedoch deutlich rückläufig war (15%) (Abbildung 12).

Tabelle 9

GH präop. (ng/ml)	GH postop. normalisiert		GH postop. nicht normalisiert	
	n	%	n	%
< 5	(2)	100,0	(0)	
5 - 10	(7)	87,5	(1)	12,5
10 - 20	(6)	75,0	(2)	25,0
20 - 30	(10)	83,3	(2)	16,7
30 - 50	(4)	80,0	(1)	20,0
> 50	(5)	100,0	(0)	



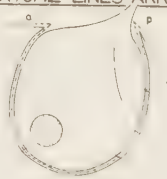
Eine Rückbildung der akromegalen Symptomatik trat bezüglich der Weichteilschwellung zu 97,5 %, der Kopfschmerzen zu 76,9 % und des Diabetes mellitus zu 31,6 % ein. Bei 73,3 % der Patienten mit Karpaltunnelsyndrom klangen die Beschwerden postoperativ ab; eine zusätzliche Neurelyse des Nervus medianus musste allerdings 4 mal durchgeführt werden, da die Symptome präoperativ bereits zu weit fortgeschritten waren (4 a, 10 a, 12 a, 19 a). Hinsichtlich der Chiasmasympptomatik fanden sich postoperativ 2 Patienten völlig beschwerdefrei (1 a, 6 a); ein anderer (23 a) konnte eine deutliche Besserung verzeichnen.

Die endokrinologischen Untersuchungen der übrigen Hypophysenfunktionen erbrachten 36 mal den Nachweis einer selektiven Adenomektomie (90 %). In 4 Fällen schien die Tumorentfernung nicht völlig selektiv: Bei 2 Patienten (21 a, 31 a) war postoperativ T_3/T_4 nicht ausreichend stimulierbar, und bei 3 Patienten (18 a, 19 a, 34 a) trat ein Diabetes insipidus auf, der sich jedoch nur in einem Fall (19 a) als persistent erwies. Bei dem Patienten mit vorausgegangener Yttriumimplantation zeigte sich zusätzlich eine Stressinsuffizienz der Nebennierenrinde (34 a).

SELEKTIVE ADENOMEKTOMIE EINES AKROMEGALEN PATIENTEN

Abb. 12

MIKROADENOM



G.D., 26 Jahre

	GH	ACTH	PRL	TSH	LH	ADH
praoperativ	138-177	n	n	n	(n)	n
postoperativ	0,6-15,3	n	n	n	n	n
Test	IHT	basal	basal	TRH	LHRH	17 Std - Durst- versuch
Normalwert	<5 ng/ml Δ 30' >7 ng/ml	20-50 pg/ml	♂ < 500 & < 650 μE/ml	Δ 30' >2,7 μE/ml	Δ 30' >2 ng/ml	Unkon- zentration >750 mOsm/kg

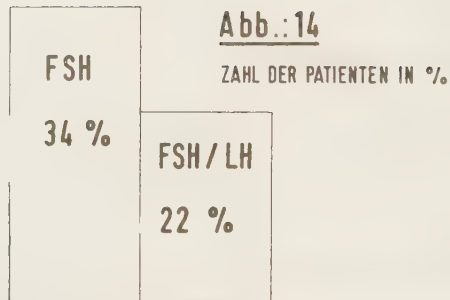
3.3 M. Cushing

3.3.1 Diagnose (Tabelle 10)

18 Patienten mit zentral bedingtem Cushing-Syndrom wurden trans-sphenoidal operiert. Führende klinische Zeichen waren neben Kreislauf- und Stoffwechselstörungen eine Facies lunata und Stammadipositas.

Alle Patienten zeigten erhöhte basale Cortisolspiegel, eine überschüssige Antwort auf exogenes ACTH, fehlende oder mangelhafte Suppression durch Dexamethason sowie eine Aufhebung der normalen Cortisol-Tagesrhythmik. In keinem Fall liess sich ein Cortisolanstieg durch Hypoglykämie erreichen; meistens war zugleich der Anstieg von GH reduziert. Die Abhängigkeit der Cortisolsekretion von ACTH konnte durch erhöhte basale ACTH-Werte, durch Stimulation von Cortisol und ACTH nach Lysin-Vasopressingabe oder durch Suppression der Corticosteroideausscheidung im Urin nach Dexamethasonverabreichung nachgewiesen werden.

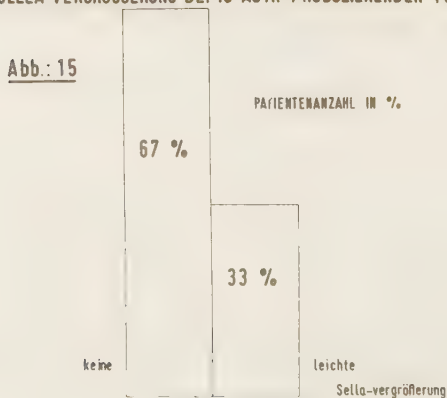
Die anderen hypophysären Funktionen waren bis auf wenige Ausnahmen ungestört: Bei 4 Patienten stieg LH auf LRH-Gabe nur ungenügend an und bei 6 Patienten fiel auf TRH die TSH-Antwort - bei normalen Basalspiegeln - subnormal aus.



BEEINTRÄCHTIGUNG HYPOPHYSÄRER PARTIALFUNKTIONEN BEI ACTH PRODUZIERENDEN TUMOREN

Die neuroradiologischen Untersuchungen zeigten in 7 Fällen eine unveränderte Sella turcica, bei 5 Patienten war sie lediglich pathologisch konfiguriert, bei 6 weiteren stellte sich eine diskrete Vergrößerung dar.

SELLA-VERGRÖßERUNG BEI 18 ACTH-PRODUZIERENDEN TUMOREN



3.3.2 Operation

Der Operationsverlauf entsprach im wesentlichen dem unter 2.5 Beschriebenen. Bei einem Patienten (11 c) trat 3 Tage postoperativ eine schwere Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz und akuter metabolischer Entgleisung auf, die assistierte Beatmung und verlängerte hochdosierte Hydrocortisontherapie erforderten. Nur langsam besserten sich in den folgenden Wochen seine schwere Adynamie und Muskelatrophie.

Komplikationen anderer Art ergaben sich nicht.

Letalität	0 %
Meningitis	0 %
Liquorrhoe	0 %
Diabetes insipidus	0 %

Im Gegensatz zu anderen endokrin aktiven Adenomen war es in der Mehrzahl der Fälle zu einer vorübergehenden NNR-Insuffizienz ohne andere hormonelle Ausfälle gekommen. Die Erklärung dafür liegt wahrscheinlich nicht in einer mangelnden Selektivität des Eingriffes, sondern in dem adenominduzierten Hypercorticismus, der zu einer Suppression der physiologischen ACTH-Produktion des normalen Hypophysenvorderlappens führte. In der Konsequenz wurden alle Cushing-Patienten in den ersten postoperativen Wochen mit Hydrocortison substituiert.

3.3.3 Operationsergebnisse (Tabelle 11)

Tumortopik

Bei der chirurgischen Sellaexploration konnte in 2 Fällen (17 c, 18 c) kein Mikroadenom gefunden werden, so dass bei einem Patienten (17 c) eine Hypophysektomie und bei dem anderen (18 c) in einer späteren Sitzung eine bilaterale Adrenalektomie durchgeführt wurden. Von den 16 selektiv entfernten Tumoren massen 4 zwischen 5 - 10 mm (25 %), die

anderen 12 (75%) waren kleiner als 5 mm. Rein intrasellär hatten sich 5 der Adenome entwickelt (31,3%); 9 waren lateral-parasellär gewachsen (56,2%) und 2 dehnten sich leicht extraglandulär aus (12,5%).

Histologie

Die lichtmikroskopischen Untersuchungen erbrachten in

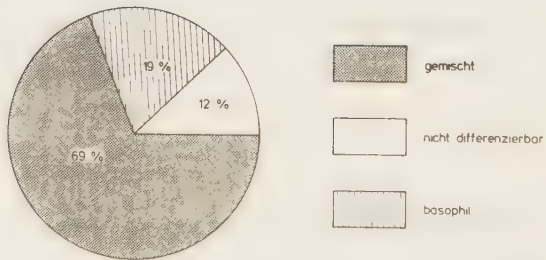
11 Fällen gemischte

3 Fällen basophile und

2 Fällen nicht klassifizierbare Adenome.

Bei einem Patienten (8 c) zeigte der Tumor eine hohe Mitoserate.

Abb 16

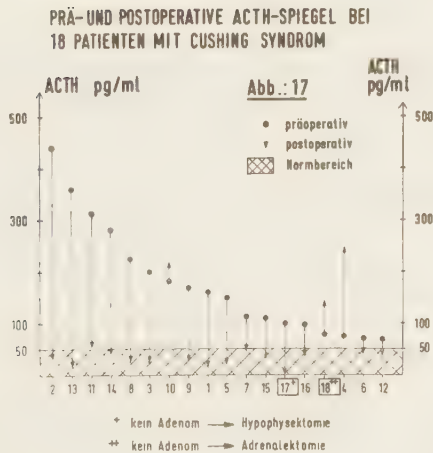


HISTOLOGISCHE AUFARBEITUNG

8 mal wurde paraadenomatöses Gewebe entnommen, in dem sich in einem Fall (9 c) Crooke'sche Zellen und in einem anderen (4 c) Zeichen von Hyperplasie nachweisen liessen. Bei letztgenanntem Patienten führte die Adenomektomie allein weder klinisch noch hormonell zu einer Remission.

3.3.4 Postoperative Befunde (Tabellen 11 und 12)

Von den 16 adenomektomierten Patienten zeigten 14 Zeichen einer klinischen Besserung (87%). Bei 2 Patienten (4 c, 10 c) trat auch 4 - 5 Monate später kein Rückgang der Beschwerden ein.



In Korrelation zu den klinischen Befunden gingen auch die Cortisol- und ACTH-Werte in den Normbereich zurück (Abbildung 17). Ebenso konnte eine ausreichende Stimulation im IHT und eine regelrechte Suppression durch Dexamethason erreicht werden. In einigen Fällen normalisierte sich der Funktionstest für Cortisol und ACTH erst Monate nach der klinischen Remission. Die weiterhin erhöhten ACTH-Spiegel bei 2 Patienten (4 c, 10 c) entsprachen dem klinisch unveränderten Cushing-Bild, so dass später eine bilaterale Adrenalectomie angeschlossen wurde.

Eine Hypophysenbestrahlung schien in einem Fall (8 c) 2 Monate nach der Operation indiziert, da das Adenom histologisch eine hohe Mitoserate geboten hatte. Zu dieser Zeit zeigte der Patient immer noch eine vorübergehende NNR-Insuffizienz, obwohl klinisch die Cushing-Symptome zurückgingen. 12 Monate nach dieser kombinierten Therapie befand er sich weiterhin in Remission; die Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse war ebenfalls normalisiert.

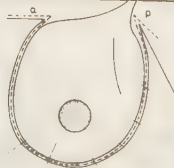
Die übrigen Hypophysenfunktionen blieben bei allen 16 Patienten erhalten – ein Nachweis für die erfolgreiche selektive Adenomektomie.

SELEKTIVE ADENOMEKTOMIE EINES PATIENTEN MIT M. CUSHING

Abb. 18

MIKROADENOM

M.H. 2. 63 Jahre



	ACTH	HGH	PRL	TSH	LH	ADH
praoperativ	440	n	n	(n)	n	n
postoperativ	37	n	n	n	n	n
Test	basal	IHT	basal	TRH	LHRH	17 Std-Durstversuch
Normalwert	20-50 pg/ml	Δ 30' > 7 ng/ml	♂ < 500 ♀ < 650 μE/ml	Δ 30' > 27 μE/ml	Δ 30' > 2 ng/ml	Urinkonzentration > 750 mOsm/kg

Zusammenfassung der Operationskomplikationen

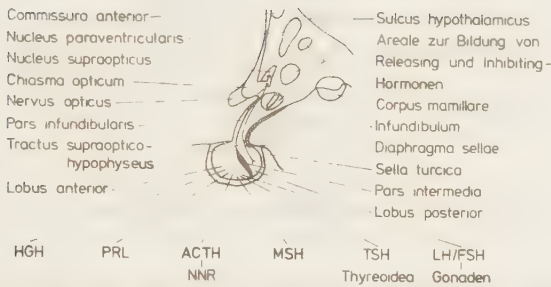
	Zahl n	Prozent %	Gesamtzahl n	Prozent %
<u>Letalität</u>				
PRL	0	0		
GH	0	0		
ACTH	0	0		0
<u>Meningitis</u>				
PRL	0	0		
GH	0	0		
ACTH	0	0		0
<u>Rhinoliquorrhoe</u>				
PRL	0	0		
GH	1/40	2,5		
ACTH	0	0	1/86	1,2
<u>Persistenter Diabetes insipidus</u>				
PRL	1/28	3,6		
GH	1/40	2,5		
ACTH	0	0	2/86	2,3
<u>Transienter Diabetes insipidus</u>				
PRL	4/28	14,3		
GH	2/40	5,0		
ACTH	0	0	6/86	7,0
<u>Andere Komplikationen</u>				
PRL	0	0		
GH	0	0		
ACTH	1/18	5,6	1/86	1,2

4 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit berichtet über Erfahrungen mit der transssphenoidalen Operation in der Therapie hormonaktiver Mikroadenome der Hypophyse. Erfolge und Grenzen dieser Methode sowie Kriterien zur Diagnostik und Verlaufsprognose sollen aufgezeigt werden. Nach einer kurzen Beschreibung der anatomischen Verhältnisse wird im Einzelnen zu folgenden Fragen Stellung genommen:

- a Bietet der transssphenoidale Zugang zur Sella turcica gegenüber dem transskraniellen Eingriff Vorteile bei der operativen Therapie von Mikroadenomen?
- b Welche Kriterien erlauben die Diagnose eines hormonaktiven Mikroadenoms?
- c Weshalb ist die operative Entfernung eines Mikroadenoms angezeigt?
- d Inwieweit beeinflusst die endokrine Funktionsdiagnostik Art und Ausmass therapeutischer Massnahmen?
- e Welche Bedeutung kommt einer Auswertung der morphologischen Befunde zu?
- f Wodurch lassen sich Misserfolge der transssphenoidalen Adenomektomie belegen oder erklären?
- g Existieren autonome, d.h. von hypothalamischen Impulsen unabhängige Hypophysenadenome?

Abb. 39



Schema des hypothalamo-hypophysären Systems (modifiziert nach Waldeyer)

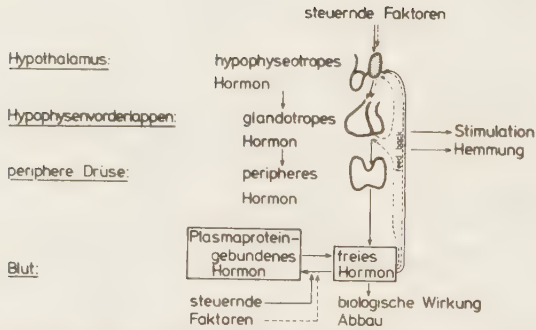
Hypophyse und Hypothalamus, die morphologisch wie funktionell eine Einheit bilden, nehmen im gesamten Endokrinium eine zentrale Stellung ein.

Der unmittelbar an die Hypophyse grenzende Anteil des Hypothalamus, das Tuber cinereum, zeichnet sich einerseits durch seine Markamut, andererseits durch seinen Gehalt an Nervenzellen aus, die sich in zwei Gruppen einteilen lassen:

- 1 Grosszellige hypophysenferne Kerne, die funktionell der Neurohypophyse zuzuordnen sind und über den Tractus supraopticohypophyseus eine direkte Verbindung zum HHL besitzen.
- 2 Kleinzellige hypophysennahe Kerne, deren neurohumorale Faktoren über den Portalkreislauf dem Hypophysenvorderlappen zugeleitet werden und den Kontakt zwischen peripherem Endokrinium und zentralem Nervensystem herstellen.

Das hormonale Gleichgewicht wird durch eine Reihe von Regulationsmechanismen garantiert, die auf dem Feedback-Prinzip beruhen. Rezeptorische Kernareale im Hypothalamus dienen dabei als Integrator aller vegetativen Teilfunktionen.

Abb. 20

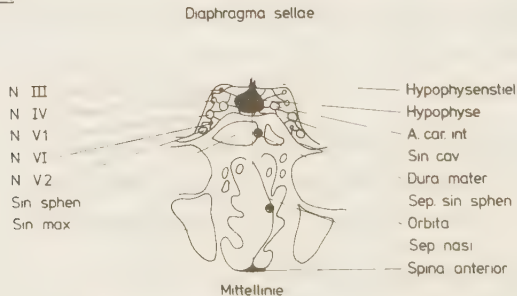


Steuerung der Sekretion glandotroper Hormone (nach Siegenthaler)

Neben der engen topographischen Beziehung zum Hypothalamus kennzeichnet die Regio hypophysealis eine Zusammenballung wichtiger Strukturen.

Die Hypophyse des Erwachsenen ist circa 0,6 g schwer, füllt mit ihrer Hauptmasse die Fossa hypophysealis des Os sphenoidale und liegt mit dem sogenannten Trichterlappen dem Infundibulum an.

Abb. 21



- Strukturen, die bei der Operation die Mittellinie vortäuschen können

Schematisierter Frontalschnitt durch Hypophyse, Sinus cavernosus und Nasennebenhöhlen (modifiziert nach Waldeyer)

Das innere Blatt der Dura deckt als Diaphragma sellae die Hypophysenloge, die entlang dem Foramen diaphragmatis – der Durchtrittsstelle des Hypophysenstiels – mit dem Subarachnoidalraum verbunden ist. Am Foramen diaphragmatis und der Diaphragmaunterseite ist die Arachnoidea eng mit der Dura verwachsen und die Hypophyse kappenartig von der Cisterna hypophysealis bedeckt. Diese Liquortasche steht mit der Cisterna chiasmatis in direkter Verbindung und scheint sich im Alter zu vergrössern, ein Phänomen, das in der Literatur als physiologische Zisternenherniation beschrieben ist (BERGLAND 1968). Ihr kommt bei der Operation von Intrasellären Adenomen keine Bedeutung zu, da sie durch den raumfordernden Intrasellären Prozess komprimiert wird; anders ist dies bei Hypophysektomien mit Durchtrennung des Hypophysenstiels um Diaphragma sellae. Nach vorne und unten zu ist die Hypophyse durch eine meist nur dünne Knochenlamelle von der Keilbeinhöhle getrennt. Eine bindegewebige Organkapsel – das sogenannte Endost – , das ein dünnwandiges Venennetz einschliesst und im Bereich der Sella turcica unterschiedlich straff an der endokraniellen Duraschicht befestigt ist, umfasst die Drüse. Die lateralen Abschnitte der Kapsel beteiligen sich am Aufbau der medialen Wand der Sinus cavernosi, die seitlich an die Hypophyse grenzen und durch die Sinus intercavernosi vorne und hinten zu einem einheitlichen venösen Raum verbunden sind. Er umgibt die Augenmuskelkerne, den 1. und 2. Ast des N. trigeminus und die beiden Aa. carotides internae. Letztere berühren die Drüse in der Regel nicht, gelangen bei tumorösen Vergrösserungen jedoch mitunter in ihre unmittelbare Nachbarschaft. Von grosser praktischer Bedeutung ist auch das ca. 1,5 cm über dem Sellaeingang gelegene Chiasma opticum, da Hypophysenadenome Anopsien verschiedenster Ausprägung, gefolgt von Visusverlust bis hin zur Optikusatrophie, hervorrufen können. Der hintere Anteil des Chiasma opticum geht in die Lamina terminalis der 3. Ventrikel über und hat damit direkten Anschluss an das Zwischenhirn.

- a Bietet der transsphenoidale Zugang zur Sella turcica gegenüber dem transkraniellen Eingriff Vorteile bei der operativen Therapie von Mikroadenomen?

Die oben geschriebenen topographischen Gegebenheiten machen die langen Diskussionen über den bestmöglichen operativen Zugang zur Sella turcica verständlich, da sich dem Chirurgen wegen der Beziehung der Hypophyse zu lebenswichtigen Nachbarstrukturen und der Tiefe des Operationsfeldes in der Mitte der Schädelbasis prinzipiell beträchtliche Schwierigkeiten stellen.

Den ersten Versuchen mit der transsphenoidalen Methode zu Anfang des Jahrhunderts lagen folgende Überlegungen zugrunde: Zeitdauer, Traumatisierung und Mortalitätsrate waren deutlich geringer als bei transkraniellen Eingriffen, der Operateur konnte in der Mittellinie vorgehen und ausserhalb des intrakraniellen subduralen Raums arbeiten. Dem standen zunächst die grosse Infektionsgefahr, die schlechtere Rückbildung von Sehstörungen und die höheren Rezidivquoten gegenüber, da der Zugangsweg septisch, sehr eng und die Freilegung der Hypophyse selbst wenig übersichtlich waren. Eine vollständige Ausräumung auch extrasellärer Tumoranteile schien nahezu unmöglich. Nachdem moderne Anaesthesieverfahren das allgemeine Operationsrisiko erheblich verminderten, wurde daher bis Ende der 60-er Jahre sowohl für grosse supraselläre als auch für die kleinen intrasellären Tumoren der transkranielle Eingriff über eine Trepanation empfohlen.

Da bei intrasellären raumfordernden Prozessen jedoch zwischen dem Chiasma opticum hindurchoperiert werden muss, fehlt ein vollständiger Überblick über die Hypophyse und ihre Begrenzungen. Das Auffinden von Mikroadenomen und ihre selektive Entfernung ist unmöglich, da der Einblick lediglich in den Sellaeingang frei ist. Dies erklärt die schlechteren Ergebnisse von RAY bei der transkraniellen Operation von akromegalen Patienten, deren Symptomatik in den meisten Fällen nicht gebessert werden konnte (RAY 1964).

Seit der Entwicklung mikrochirurgischer Operationstechniken 1965 - 1970 wird deshalb heute zu 90% der transsphenoidale anstelle des transkraniellen Zugangs gewählt. Unter Verwendung von Operationsmikroskop und Bildwandler entfällt der Nachteil eines sehr kleinen und damit unübersichtlichen Operationsfeldes. Nur auf transsphenoidalem Weg kann zwischen dem Lobus anterior und dem Lobus

posterior differenziert werden, das Adenom aufgrund seiner weich-zerfliesslichen Konsistenz ausgemacht und unter Schonung des normalen Parenchyms (selektive Adenomektomie) entfernt werden. Tumorgrosse und selbst extraselläre Expansion spielen bei der Wahl der Operationsmethode keine alleinentscheidende Rolle mehr. Auch bei Tumoren, die in das Keilbein oder den Clivus eingewachsen bzw. in den Sinus sphenoidalis durchgebrochen sind, ist der transsphenoidale Zugang absolut indiziert. Sogar supraselläre Adenome, die zu einer Anhebung des N. opticus geführt haben, ermöglichen heute die Exstirpation von unten, da ihre Konsistenz in der Regel weich ist (GUIOT 1976).

Nach Berichten verschiedener Autoren (GUIOT 1976, HARDY 1978, KAUTZKY et al. 1976, NICOLA et al. 1979, TYRELL et al. 1979) ist jedoch die Effizienz der transsphenoidalen Operation bei den auf das Sellalumen beschränkten oder nur leicht darüberhinaus entwickelten Tumoren am grössten. Mikroadenome, die definitionsgemäss kleine umschriebene, zumeist rein intrasellär gelegene Hypophysentumoren sind, bieten demzufolge ideale anatomische Voraussetzungen für eine selektive transsphenoidale Adenomektomie (FAHLBUSCH 1977).

5 Welche Kriterien erlauben die Diagnose eines hormonaktiven Mikroadenoms?

Hypophysenadenome sind zu Beginn ihrer morphologischen Entwicklung zunächst auf die Fossa hypophyseä beschränkt. Mit wachsender Grösse nimmt die intraselläre Raumforderung zu, was sich am Ausfall hypophysärer Partialfunktionen durch Kompression des normalen Parenchyms und/oder an Transportstörungen der Releasing- bzw. Inhibiting-Faktoren durch das Infundibulum zeigt.

Radiologisch ist die lokale Drucksymptomatik des Tumors an Veränderungen der knöchernen Sellakonturen ersichtlich. Anders als bei den grossen Hypophysenadenomen ist die Neuroradiologie jedoch nicht immer zuverlässig bei der Erfassung von Mikroadenomen. Während das herkömmliche Computer-Tomogramm des Schädels mit horizontalen und koronaren Schichten zwar ein exaktes Bild über Ausdehnung und Lokalisation extrasellärer Tumoranteile liefert, ist es zur Darstellung kleiner intrasellärer Adenome bisher nur geeignet, wenn diese den Sella-eingang erreichen (KAZNER et al. 1976, BAMBERGER 1979). Konventionelle radiologische Techniken, vor allem Sellapolytomogramme, sind in diesen Fällen aussagekräftiger. Vergrösserungen des Türkensattels oder pathologische Konfigurationen im Sinne von Ausbuchtungen der antero-, medio- oder dorsalen Sella-wand - 70% der hier beobachteten Patienten - legen bei endokrinologischen Störungen den Verdacht auf ein Hypophysenadenom nahe. Adenome, die 5 bis 7 mm und grösser sind, führen bereits zu einer leichten Sellavergrösserung; ab 10 mm Durchmesser ist die Sella in klassischer Weise "balloniert". Bei Adenomen unter 5 mm Grösse stellt sich auf den Schädelübersichtsaufnahmen meist weder eine Ausweitung noch eine pathologische Ausbuchtung des Türkensattels dar. In der Regel lässt sich bei den sehr kleinen Tumoren die pathologische Sellakonfiguration erst auf 2 - 3 mm Schichten identifizieren. Da sich jedoch Mikroadenome mitunter hinter einer völlig unveränderten Sellaprojektion verbergen - im vorliegenden Krankengut zu 11% - und umgekehrt anatomische Varianten bei röntgenologisch nicht eindeutig pathologischer Knochenkontur in Betracht gezogen werden müssen (WEINSTEIN 1979), gilt die Sellaradiologie bei den kleinen hormonaktiven Tumoren nicht länger als diagnostisches Hauptkriterium.

Wenn Hypophysenadenome den Sellabereich verlassen und das Chiasma opticum erreichen, kommt es zu Sehstörungen mit Gesichtsfeldausfällen und Visusverlust, was lange Zeit führendes Symptom bei der Erkennung proliferativer Hypophysenprozesse war. Der Wandel von der ophthalmologischen zur endokrinologischen Frühdiagnose erklärt sich aus den Fortschritten in der Endokrinologie, wodurch zunehmend Adenome im Millimeterstadium ihrer Entwicklung diagnostiziert werden, in welcher nur Hormonstörungen und noch keine oder nur diskrete radiologische Veränderungen der Sella turcica vorliegen. Feinster Parameter für die Erkennung zentral ausgelöster Hormonstörungen ist dabei nicht die einfache Bestimmung der basalen Plasmaspiegel, sondern die Erfassung und Beurteilung des Sekretionsverhaltens in den spezifischen Funktionstests. Über die paradoxe GH-Stimulation in der oralen Glukosebelastung oder den inadäquaten Anstieg im TRH/LRH-Test kann eine floride Akromegalie bereits bei noch grenzwertig normalen Basalspiegeln erkannt werden (2 a / 40 a). Vor allem beim zentralen Cushing-Syndrom ergibt sich die Indikation für eine chirurgische Exploration der Hypophyse allein anhand endokrinologischer Fehlreaktionen (COWDEN et al. 1979, HARDY et al. 1976, KAGEYAMA et al. 1979, TYRELL et al. 1979). Daraus erklärt sich auch, dass hormoninaktive Hypophysentumore praktisch nie im Stadium eines Mikroadenoms diagnostiziert werden.

c Inwieweit ist die operative Entfernung von Mikroadenomen angezeigt?

Art und Ausmass des Krankheitsbildes bei einem Hypophysenadenom hängen vom Alter und Geschlecht des Patienten ab. Die Notwendigkeit einer Therapie ergibt sich wegen lokaler Tumorsymptome und/oder endokrinologischem Hormonexzess.

Absolut indiziert ist eine Operation bei Adenomen, die durch ihre Ausdehnung eine vitale Gefährdung oder ophthalmologische Komplikationen hervorrufen. Dies trifft für die grösseren Tumoren mit suprasellärer Expansion zu.

Kleinere Adenome mit endokriner Aktivität führen über die vermehrte Sekretion glandotroper Hormone zunächst nur zu einem pathologischen Stoffwechselverhalten des Organismus und damit aber bereits zu klinisch definierten Krankheitsbildern. Die fortschreitenden Allgemein- und Organveränderungen – als Beispiel seien nur die sekundäre Hypertonie oder die Kardiomegalie erwähnt – die beim M. Cushing und der Akromegalie durch Überproduktion von ACTH bzw. GH gesichert sind, setzen die Lebenserwartung gegenüber gesunden Vergleichspersonen um das 2 – 3fache herab, so dass sich für diese Patienten ebenfalls eine vitale Indikation stellt. Bei Hyperprolactinämie wurden zwar bislang keine lebensverkürzenden Folgen beobachtet, doch ist nur durch eine Senkung der erhöhten PRL-Spiegel eine Erholung der Gonadenfunktion zu erwarten (FAHLBUSCH 1977, MAZZI 1979, RJOSK et al. 1977). Die Beseitigung des Hormonexzesses durch Ausschaltung der sezernierenden Adenomzellen, idealerweise unter Schonung des normalen HVL-Gewebes, ist deshalb in allen Fällen therapeutisches Ziel.

Zur Behandlung stehen operative, strahlentherapeutische und medikamentöse Verfahren zur Diskussion.

Bis vor ca. 10 Jahren – solange die chirurgische Behandlung noch ineffektiver und komplikationsreicher war – nahmen strahlentherapeutische Methoden in der Primärtherapie von Hypophysenadenomen noch einen festen Platz ein; bei intrasellären Adenomen kamen sie bei 70 – 80% der Patienten zur Anwendung (KOHLER, ROSS 1973). Jede Art von Strahlentherapie zeigt jedoch gegenüber einer Operation ei-

nen gemeinsamen Nachteil: Die Hormonspiegel fallen in der Regel erst 2 bis 5 Jahre nach Abschluss der Behandlung in den Normbereich ab, so dass die Krankheit bis zu diesem Zeitpunkt mit allen Begleitsymptomen weiterhin floride sein kann. Ausserdem wird das Auftreten von Hypophyseninsuffizienzen noch Jahre später beschrieben (FAHLBUSCH, v.WERDER 1978, FAGLIA et al. 1980, LINFOOT 1979).

Die hypophysäre Implantation von Radioisotopen auf transnasalem oder stereotaktischem Weg, die nur bei rein intrasellär gelegenen Tumoren anwendbar ist, weist darüberhinaus schlechtere endokrinologische Ergebnisse - bis zu 10-20 % - sowie eine höhere Komplikationsrate an Meningitis und Rhinoliquorrhoe als die transsphenoidale Operation auf (MOLINATTI et al. 1977, JOPLIN et al. 1979).

Die Remissionsrate nach konservativer externer Bestrahlung ist ebenfalls geringer als nach einem operativen Eingriff, so dass sie heute vor allem bei hohem Operationsrisiko, insbesondere bei alten Patienten, als erster Therapieschritt oder als zusätzliche Massnahme bei chirurgisch inkompletter Tumorexstirpation eingesetzt wird (NOWAKOWSKY 1976).

Effektiver als die konservative Radiatio ist die Protonenbestrahlung, deren Ergebnisse kaum hinter denen der transsphenoidalen Adenomektomie zurückstehen. In ihrer Anwendung ist sie allerdings auf weitgehend auf das Sellaumen beschränkte Tumoren begrenzt. Zudem setzen die grossen Protonenbeschleuniger technisch einen sehr hohen Aufwand voraus, so dass sie nur an wenigen Kliniken der Welt gebräuchlich sind und damit ihre Bedeutung vor allem in der Sekundärtherapie von Rezidiven zu sehen ist (LAWRENCE et al. 1979, LINFOOT et al. 1979, KJELLBERG et al. 1979).

Eine Alternative zur transsphenoidalen Adenomektomie bei endokrinologischem Verdacht auf ein Mikroadenom wird heute vor allem in der Pharmakotherapie gesucht. Intrazerebral gebildete Neurotransmitter spielen für die Synthese hypophyseotroper Hormone im Hypothalamus eine bedeutende Rolle. Bestimmte Medikamente, so z.B. L-Dopa, der Serotoninantagonist Cyproheptadine und vor allem der Dopaminagonist Bromocriptin (CB 154) greifen in deren Mechanismus ein und werden teils zur Funktionsdiagnostik, teils zu Therapieversuchen zentral-endokriner Störungen eingesetzt.

Eine Cyproheptadine-Medikation zur Behandlung des M. Cushing konnte bisher nur bei wenigen Patienten erfolgreich eingesetzt werden (KRIEGER et al. 1975). Bei Patienten mit Akromegalie führt eine längerdauernde CB-Verabreichung auch nur bei einem Teil der Fälle zu einer Verminderung des GH-Exzesses und zu einer Besserung der klinischen Symptome (ALTHOFF et al. 1976, CAMANNI et al. 1976, KÖBBERLING et al. 1976, LUCKE et al. 1976). Ein antiproliferativer Effekt ist hier weniger zu erwarten als bei Patienten mit Hyperprolactinämie (v.WERDER 1979).

Unter den hormonaktiven Hypophysenadenomen bieten derzeit einzig die Prolactinome echte chirurgische und medikamentöse Behandlungsalternativen. Eine wirksame Senkung der PRL-Spiegel unter Bromocriptin ist seit einigen Jahren dokumentiert (L'HERMITE 1976, v.WERDER 1976 und 1979, WINKELMANN et al. 1979). Die Suppression erfolgt durch einen Angriff von CB an Dopaminrezeptoren im Hypothalamus und in der Adenomzelle selbst (Del POZO 1976). Ein Abfall der erhöhten Hormonspiegel bis in den Normbereich kann um so häufiger erzielt werden, je kleiner das Adenom und je geringer die PRL-Hypersekretion ist. Bei Prolactinomen mit PRL-Werten unter 4000 $\mu\text{E}/\text{ml}$ und Adenomen unter 5 mm Durchmesser wird in der Münchner Arbeitsgruppe wie z.B. auch in Mailand (GIOVANELLI, FAGLIA) Bromocriptin erfolgreich eingesetzt. Einer der Gründe gegen eine Pharmakotherapie ist - neben einer Medikamentenunverträglichkeit - bestehender Kinderwunsch bei Frauen. Unter der Schwangerschaft kommt es physiologischerweise zur Hyperplasie des Hypophysenvorderlappensparenchyms. Es bleibt die Frage offen, ob unter Bromocriptingabe der Versuch einer Konzeption unternommen werden sollte, da auch ein östrogen-induziertes rasches Tumorwachstum nicht ausgeschlossen werden kann (L'HERMITE 1976, RJOSK et al. 1979). Einblutungen oder regressive Veränderungen, die bei ca. 30% der Mikroprolactinome zu erwarten sind (hier 27,5%), können ebenfalls zu einer suprasellären Ausdehnung des raumfordernden Prozesses führen und damit ein akutes Chiasmasyndrom verursachen.

Da neben einer sicheren und möglichst raschen Normalisierung der Hormonspiegel die Erhaltung der physiologischen Hypophysenfunktion ebenfalls als Kriterium ei-

ner idealen Behandlung gilt, scheint – auch im Hinblick auf die niedrigen Komplikationsraten – die transsphenoidale Adenomektomie mit Ausnahme der oben erwähnten kleinen Prolactinome bei Mikroadenomen die Primärtherapie der Wahl zu sein.

- d Inwieweit beeinflusst die endokrinologische Funktionsdiagnostik Art und Ausmass therapeutischer Massnahmen?

Die Erfolgsbilanz verschiedener Arbeitsgruppen (ATKINSON et al. 1976, FAHLBUSCH et al. 1977, HARDY et al. 1976 und 1979, LÜDECKE et al. 1976) zeigt - zumindest bei den PRL- und GH-produzierenden Adenomen - eine deutliche Korrelation zur Tumorgrösse, von der in der Regel auch die Höhe des Hormonexzesses beeinflusst wird. Anhand der endokrinologischen Hormonbestimmung wird damit die Erstellung einer differenzierteren Therapie und Prognose für den einzelnen Patienten möglich.

Bei dem Krankenkollektiv mit Akromegalie zeigt sich, dass postoperativ dann am wahrscheinlichsten normalisierte Somatotropinwerte zu erwarten sind, wenn der Tumor noch auf den Sellabereich beschränkt war. Korrelierend zur Adenomgrösse waren bei diesen Patienten in der Regel auch präoperativ selten höhere Plasmaspiegel als 50 ng/ml gemessen worden. Bei den in dieser Arbeit beobachteten Patienten, die bis auf 5 Ausnahmen GH-Spiegel unter 50 ng/ml aufwiesen, konnte denn auch zu 85 % eine Remission erzielt werden - ein Ergebnis, das dem anderer grosser Serien entspricht (DELALANDE et al. 1979, KAUTZKY et al. 1976, NICOLA et al. 1979).

Die transsphenoidale Adenomektomie scheint deshalb besonders bei Patienten mit Kinderwunsch, niedrigen Somatotropinwerten und nur mässig vergrößerter Sella turcica angezeigt zu sein. Dies gilt natürlich insbesondere für GH-seziernde Mikroadenome, die sich - was auch die vorliegende Arbeit demonstriert - erfolgreich selektiv operieren lassen.

Für die Therapie der Prolactinome haben sich, korrelierend zu den endokrinologischen Befunden, verschiedene Patientengruppen herausgebildet (FAHLBUSCH et al. 1979):

Bei PRL-Werten bis etwa 4 000 μ E/ml gelingt durch CB-Medikation zu einem hohen Prozentsatz die Normalisierung des Hormonexzesses. Ausnahmen bilden dabei Fälle mit einer sogenannten Begleithyperprolactinämie, die ebenfalls durch eine mässige PRL-Überproduktion gekennzeichnet sind (bis zu 6-fachem Normwert). Ursache sind grosse supraselläre Adenome mit Okklusion der infundibulären Portalgefässe und Störung des PIF-Transports zum HVL oder mit Irritation der PIF-

Produktion in den hypothalamischen Kerngebieten. Nur durch eine operative Entlastung der genannten Strukturen ist hier ein Abfall der Prolactinwerte zu erwarten.

Prolactinspiegel von mehr als 10 000 $\mu\text{E}/\text{ml}$ gehen meist mit grösseren Adenomen einher und sind - seltener - durch eine Pharmakotherapie allein in den Normbereich zu senken.

Ebenso erfordern PRL-Spiegel zwischen 4 000 und 10 000 $\mu\text{E}/\text{ml}$ für die Voraussetzung zur Remission meist einen operativen Eingriff.

Keine deutliche Korrelation zwischen Tumorgrosse und präoperativem Hormonexzess ist beim zentralen Cushing-Syndrom zu beobachten. Im Gegensatz zu GH- und PRL-sezernierenden Adenomen ist bei den Patienten mit ACTH-Überproduktion eine radiologisch völlig unveränderte Sellakontur relativ häufig (hier 39 %), d.h. grössere intra- bzw. supraselläre Adenome sind die Ausnahme. Die endokrinologische Diagnose allein reicht deshalb für die Indikation zur transsphenoidalen Sellaexploration aus. Wie aus anderen grossen Serien ersichtlich (HARDY et al. 1976, TYRELL et al. 1979) können dabei zu etwa 90 % - in der vorliegenden Arbeit zu 88 % - Mikroadenome ausgemacht und entfernt werden. Klinisch und hormonell tritt danach allerdings nur zu etwa 80 % - hier zu 84 % - eine Remission ein. Die früher durchgeführte bilaterale Adrenalektomie mit der Konsequenz einer lebenslangen Cortisolsubstitution der Patienten gilt heute als veraltet, da sich in der Folge bei 10 - 20 % der Fälle hypophysäre Nelson-Tumoren (zunehmende Hautpigmentierung und Sellavergrösserung) mit hoher Invasionstendenz entwickeln. Ursächlich werden dafür bei der Diagnostikstellung noch okkulte Mikroadenome angeschuldigt (BAHNER 1976, FEHM 1976, ROVIT et al. 1969).

e Welche Bedeutung kommt einer Auswertung der morphologischen Befunde zu?

Die Klassifikation der histologischen Befunde erfolgte früher nach einfachen färbereischen Kriterien in eosinophile, basophile und chromophobe Adenome. Seit einigen Jahren nun können durch licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen und spezifische Immunfluoreszenzmarkierung in den Adenomen ebenso wie in einem unverändert erscheinenden HVL verschiedene histochemisch definierte Zelltypen identifiziert werden, denen sich bestimmte Zelltypen zuordnen lassen. Aufgrund elektronenoptisch nachweisbarer Granula und der spezifischen Immunfluoreszenz lassen sich die Zellen nach ihrer sekretorischen Leistung einteilen. Generell scheint das Prinzip verwirklicht, dass jeder Zelltyp nur ein glandotropes Hormon produziert. Daneben gibt es chromophobe Zellen, die teils ein undifferenziertes Blastem, teils aktiv sezernierende Zellen ohne oder mit spärlicher Granulaspeicherung darstellen, so dass ihre funktionelle Zuordnung noch nicht gelingt (KINNMAN 1978),

Vergleiche zwischen den immunhistochemischen und den morphologischen Diagnosen durch Licht- und Elektronenmikroskopie zeigen, dass die indirekte Immunfluoreszenzmarkierung mit Antiseren zu PRL, GH und ACTH die Aussagen der konventionellen Untersuchungen zu 80 % bestätigt und zu 14 % die Diagnose vervollständigt oder erstellt (GIROD et al. 1979). Somit erweist sich die Immunfluoreszenztechnik als die präziseste der drei Methoden, nach deren Einführung nur noch ein kleiner Teil der Adenome unklassifiziert bleibt und unter die Gruppe der inaktiven Hypophysentumoren fällt.

Paraadenomatöse Mikrobiopsien zur histologischen Untersuchung werden bei auffälliger Konsistenz oder unklarer Grenze zwischen Tumor- und Hypophysengewebe intraoperativ entnommen. In der Regel handelt es sich bei den lichtmikroskopischen Untersuchungen um Gewebe aus einem normalen HVL, hin und wieder um druckatrophisches Hypophysenparenchym, das einer adenomatösen Pseudokapsel entsprechen kann. Ergibt sich eine diffuse Hyperplasie des Vorderlappens, kann eine besonders sorgfältige Beobachtung des Patienten angezeigt sein, um eventuell erneuten Hormonanstieg möglichst frühzeitig erfassen zu können.

Die Aussagekraft paraadenomatöser Mikrobiopsien muss jedoch kritisch bewertet werden (FAHLBUSCH 1977), da man bioptisch nur sehr kleine Hypophysenabschnitte erfassen kann, die nicht repräsentativ für den gesamten Vorderlappen sein müssen. Gerade am Beispiel des zentralen Cushing-Syndroms zeigt sich, dass es zu etwa 80 % erfolgreich durch eine selektive Operation therapiert werden kann, obwohl in einer grossen Anzahl von Hypophysektomien eine ACTH-Zellen Hyperplasie nachgewiesen werden konnte. Die prinzipielle Indikation zur Hypophysektomie bei gesicherter ACTH-Zellen-Hyperplasie (LÜDECKE 1976, SAEGER 1976) ist aus diesem Grund sicher nicht gerechtfertigt.

- f. Wodurch lassen sich Misserfolge der transssphenoidalen Operation belegen und erklären?

Bleibt nach der operativen Entfernung eines Hypophysenadenoms eine vollständige hormonelle Remission aus, ist in erster Linie eine inkomplette Tumorausräumung anzunehmen. Die verbliebenen Adenomzellen halten dann eine pathologische Hormonsekretion aufrecht oder können Ausgangszentren für ein erneutes raumforderndes Tumorwachstum sein, so dass trotz der häufigen Besserung der klinischen Beschwerden eine weiterführende Therapie erforderlich wird.

Bei den hier beobachteten Patienten war in der Gruppe mit Akromegalie ($n = 40$) bei 6 Patienten postoperativ der Verdacht auf Tumorresiduen gegeben. Trotz chirurgischer Entfernung von typischen Mikroadenomen und einer Abnahme der klinischen Beschwerden fanden sich als Ausdruck der weiterhin floriden Krankheit nicht völlig normalisierte und unter Glukosebelastung nicht suppressible Somatotropinwerte. Da in keinem Fall ein Anhalt für eine supraselläre Adenomausdehnung vorlag, war zunächst der Versuch einer Pharmakotherapie mit Bromocriptin gerechtfertigt. Nachdem die konservative Behandlung keinen bleibenden Erfolg erbrachte, wurde bei 5 Patienten erneut eine offene Sellaexploration vorgenommen (7 a, 9 a, 14 a, 24 a, 25 a), die viermal eine Remission erbrachte. Die komplikationslosen Operationen zeigten bei allen Patienten wiederum typisches, zerfliessliches Adenomgewebe, dessen histologische Untersuchung Tumorzellen desselben färberischen Typs wie bei den Erstoperationen ergab. Unterschiedliche Ergebnisse gegenüber den früheren Eingriffen liessen sich allerdings bezüglich der Adenomlokalisation feststellen: Bei zwei Patienten erfolgte das erste Mal die selektive Adenomektomie eines rechts gelegenen Mikroadenoms, wohingegen bei der zweiten, nun erfolgreichen Operation umschriebenes Adenomgewebe nur im linken Sellabereich gefunden wurde (14 a, 24 a). Bei einem anderen Patienten wurde in der ersten Sitzung rechts antero-lateral ein Mikroadenom entfernt (9 a). Die erneute Sellaeröffnung zeigte, dass das Diaphragma rechts nahezu auf den Sellaboden gesunken war. Im Grenzbereich fand sich weiches, aber nicht klar abgegrenztes Tumorgewebe, dessen selektive Exstirpation versucht wurde.

Eine Sonderstellung kam einer Patientin (25 a) zu, bei der bereits vor der ersten Operation neben dem GH-Exzess (GH 27 ng/ml) eine Hyperprolactinämie festgestellt wurde. Zunächst wurde auf transsphenoidalem Weg ein dorsolaterales, also für Prolactinome typisch gelegenes Mikroadenom entfernt, ohne dass GH oder PRL normalisiert werden konnten. Die daraufhin eingeleitete Bromocriptinmedikation ermöglichte als Folge der supprimierten PRL-Werte eine Konzeption. Die Prolactinspiegel stiegen jedoch - wohl als Zeichen des östrogen-induzierten Tumorwachstums - auf über 10 000 μ E/ml an. Nach komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf und normaler Geburt wurde die Patientin erneut operiert. Bei dem Eingriff fand sich ein typisches weiches Adenom, das diesmal nahezu die ganze Sella ausfüllte. Die endokrinologischen Kontrollen erbrachten unveränderte HVL-Funktionen und normalisierte PRL-Spiegel, aber weiterhin Hinweise auf eine floride Akromegalie mit GH-Werten von 25 ng/ml, deren Reaktion im OGTT jedoch regelrecht ausfiel.

Eine letzte Patientin (7 a) lehnte wegen ihres fortgeschrittenen Alters eine Reoperation prinzipiell ab, so dass bei Versagen der konservativen CB-Therapie eine konventionelle Hypophysenbestrahlung in Betracht gezogen wurde.

Wie die Erfahrung der vergangenen Jahre gezeigt hat, lassen sich bei grossen Prolactinomen die PRL-Spiegel trotz mikrochirurgischer Massnahmen in der Regel nicht in den Normbereich senken (AUBOURG 1979, GIOVANELLI 1979, FAHLBUSCH 1978). Inwieweit der weiterbestehende Hormonexzess durch eine unvollständige Exstirpation bzw. durch ein Rezidiv bedingt ist, bleibt dabei offen. Auch bei Mikroprolactinomen, insbesondere bei denen mit Plasmawerten von über 4 000 μ E/ml, beseitigt die Adenomektomie den Hormonexzess nicht immer völlig. Das Problem für den Operateur liegt vielleicht bei ihrer besonderen intrasellären Lokalisation und ihrem morphologischen Aspekt, der eine eindeutige Trennung zwischen dem Prolactinom und dem umgebenden normalen Hypophysenparenchym erschwert. Gerade bei den Prolactinomen drängt sich aber die Frage auf, ob eventuell verbliebene Tumorreste tatsächlich Keimzentren für ein erneutes Tumorwachstum sind bzw. ob sich überhaupt aus jedem Mikroprolactinom progredient ein Makroprolactinom entwickelt. Für die

hypothetische Vorstellung, dass es sich bei einem Teil der Patienten um zwei verschiedene Typen mit und ohne Krankheitswert handelt, spricht die Tatsache, dass in Sektionen bis zu 20% sogenannte klinisch asymptomatische Mikroadenome gefunden werden (FAGLIA et al. 1980, LANDOLT et al. 1976). An Verlaufsbeobachtungen des Münchner Krankenkollektivs zeigt sich, dass die Sellakonfiguration und die Höhe der PRL-Spiegel bei Patienten bis zu 5 Jahren unverändert bleiben kann (FAHLBUSCH 1980).

Postoperativ normalisierte Prolactinspiegel sind, wie schon erwähnt, am ehesten bei Patienten zu erzielen, deren PRL-Werte unter 4000 $\mu\text{E}/\text{ml}$ und deren Durchmesser unter 5 mm waren, d.h. neben der Höhe des Hormonexzesses geht auch die Adenomgröße als wichtiges Kriterium in die Therapie des Patienten ein. Im Gegensatz zu Nordamerika werden in Westeuropa diese Adenome primär nicht operiert, da eine Remission häufig durch Bromocriptinmedikation allein erfolgt. Die postoperative Normalisierungsrate bei grösseren Mikroprolactinomen bzw. bei Prolactinomen mit exzessiver Hypersekretion ist deutlich geringer als bei der oben genannten Gruppe. Im vorliegenden Krankenkollektiv konnten durch den transssphenoidalen Eingriff physiologische Prolactinwerte zu 43% erzielt werden, eine Erfolgsquote, die mit der anderer Studien vergleichbar ist (AUBOURG et al. 1979, GIOVANELLI 1979). Die besseren Ergebnisse, die in München bei einer späteren Serie erreicht wurden (FAHLBUSCH 1980), beruhen wohl auf inzwischen gewonnenen Erfahrungen, sicher aber auch auf der frühzeitigen Erfassung der Patienten, wodurch in der Regel kleinere Adenome zur Operation kamen.

In fast jedem Fall gewährleistet der chirurgische Eingriff jedoch einen Abfall der Hypersekretion in Bereiche, die sich unter zusätzlicher Bromocriptingabe normalisieren lassen. Auch im hier beobachteten Krankengut erbrachte die Kombination von operativer und medikamentöser Therapie eine Remission der PRL-Überproduktion von 100%, so dass bei postoperativ persistierender Hyperprolactinämie die konservative Behandlung mit CB an erster Stelle zu nennen ist.

- g Existieren autonome, d.h. von hypothalamischen Impulsen unabhängige Hypophysenadenome?

Tritt nach selektiver Adenomektomie eines Hypophysentumors keine Remission ein, stellt sich auch die Frage, ob bei der morphologischen und funktionellen Einheit zwischen Hypothalamus und Hypophyse die Existenz autonomer Hypophysenadenome überhaupt vorstellbar ist.

Dass eine vermehrte Sekretion glandotroper Hormone tatsächlich vom Hypothalamus ausgehen kann, zeigen z.B. Fälle der schon erwähnten Begleithyperprolactinämie bei grossen suprasellären Tumoren, die zu einer Störung der PIF-Bildung in hypothalamischen Zentren führen können, oder ältere Beobachtungen von Cushing-ähnlichen Bildern bei Aquäduktstenose, Hydrocephalus oder bei Enzephalitis (MARGUTH 1963). Die Annahme einer primär hypothalamischen Hormonstörung wird auch dann wahrscheinlich, wenn sich bei gesicherten zentral endokrinen Krankheitsbildern intraoperativ kein Hypophysenadenom findet, eventuell auch die Histologie des Vorderlappenparenchyms eine diffuse Hyperplasie zeigt (BRONSTEIN et al. 1979). Bei einer primären Dysfunktion hypothalamischer Zentren wird eine verminderte Empfindlichkeit auf die Feedback-Wirkung der Plasmahormonspiegel diskutiert. Die konsekutive Fehlsekretion der steuernden neurohumoralen Faktoren aktiviert den Hypophysenvorderlappen und führt zur Hyperplasie hormonproduzierender Zellen oder auch zur Bildung solitärer Adenome.

Mittels endokrin fassbarer Sekretionsmechanismen scheint die Hypothese von sekundär induzierten neben autonom auftretenden Hypophysenadenomen z.B. für das Krankheitsbild der Akromegalie erhärtet zu werden: Starre Somatotropinspiegel in der oralen Glukosebelastung und im Insulinhypoglykämietest können für eine hypophysäre Ätiologie des Tumors sprechen, während durch den OGTT und den IHT stimulierbare GH-Werte auf eine primär hypothalamische Störung deuten würden. Klinische Relevanz hat das zur Diskussion gestellte Problem bislang jedoch nur für die Übergänge vom zentralen Cushing-Syndrom als einer hypothalamisch bedingten Krankheit und dem M. Cushing im eigentlichen Sinn, der durch ein autonomes Hypophysenadenom hervorgerufen wird.

Die Unmöglichkeit einer exakten Differenzierung zeigt sich auch bei 4 in dieser Serie operierten Patienten mit ACTH-Exzess (4 c, 10 c, 17 c, 18 c) :

Während der chirurgischen Sellaexploration konnte bei zwei Patienten (17 c, 18 c) kein Tumor gefunden werden, worauf sich der Operateur einmal (17 c) zur Hypophysektomie entschloss; die anschliessende histologische Untersuchung ergab dabei eine diffuse HVL-Hyperplasie. Bei den beiden anderen Patienten (4 c, 10 c) wurde ein typisches Mikroadenom selektiv entfernt, ohne dass dies klinisch oder hormonell zur Remission geführt hätte. Die in einem der zwei Fälle (4 c) vorgenommene Biopsie des paraadenomatösen Gewebes zeigte histologisch ebenfalls Zeichen von Hyperplasie, was bei 7 anderen Patienten mit selektiv operierten Tumoren und anschliessender Remission nicht gesehen wurde. Zur Ausschaltung des Kortisol-exzesses wurden die letztgenannten Patienten (4 c, 10 c, 18 c) in einer späteren Sitzung bilateral adrenaletomiert.

Endokrinologische Remissionen nach selektiver Adenomektomie von Hypophysentumoren legen als Erklärung des Hormonexzesses die Existenz von autonomen Adenomen nahe (LAGERQUIST et al. 1974, MÜLLER et al. 1976). Diese Hypothese wird inzwischen von einer Vielzahl von Publikationen bekräftigt, die - auch anhand von Langzeitstudien - von überzeugenden Erfolgen der selektiven Adenomektomie bei Hypophysentumoren berichten (AUBOURG et al. 1979, DELALANDE et al. 1979, KAUTZKY et al. 1976, NICOLA et al. 1979, TYRELL et al. 1979). Als primärer Therapieversuch bei Verdacht auf Mikroadenome ist sie ohne Zweifel gerechtfertigt, da bislang weder biotisch noch hormonell sicher zwischen hypophysären und hypothalamischen Hormonstörungen differenziert werden kann.

Auch das derzeitige therapeutische Konzept bei endokrinologisch gesichertem zentralen Cushing-Syndrom richtet sich nach diesen Erkenntnissen (FAHLBUSCH et al. 1979, SALASSA et al. 1978, TYRELL et al. 1979): Bei Patienten mit normaler oder diskret veränderter Sella turcica wird zunächst eine selektive Adenomektomie versucht. Führt die Operation nicht zum Erfolg, oder hat sich bei jüngeren Patienten ohne bedeutsame HVL-Insuffizienzen ein Adenom intra-

operativ nicht nachweisen lassen, wird zu einem späteren Zeitpunkt eine bilaterale Adrenalektomie angeschlossen. Die Hypophysektomie wird nur bei Patienten in vorgerücktem Alter und operativ nicht auffindbarem Adenom oder mit grossen Tumoren bevorzugt, da in letztem Fall eine radikale Exstirpation auf anderem Weg sehr zweifelhaft erscheint und etwa ein Drittel der ACTH-produzierenden Tumoren wegen ihres invasiven Charakters vital gefährdend sind.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Über die Erfahrung mit der transssphenoidalen Operation in der Behandlung hormonaktiver Mikroadenome der Hypophyse wird anhand von 86 Patienten der Neurochirurgischen Universitätsklinik München berichtet (1971 - 1978).

Die Diagnose eines hormonaktiven Adenoms kann schon im Millimeterstadium seiner morphologischen Entwicklung mit Hilfe der endokrinologischen Funktionsdiagnostik gestellt werden, ohne dass bereits im Sella-Tomogramm pathologische Befunde vorliegen müssen.

Dank Anwendung mikrochirurgischer Operationstechniken, die eine subtile Präparation der Hypophyse und ihrer Umgebung erlauben, ist mit dem transssphenoidalen Zugang zur Sella turcica eine relativ risikoarme Operationsmethode wiederentdeckt worden, die bei den Mikroadenomen heute als Primärtherapie der Wahl anzusehen ist. Eine Ausnahme bilden dabei nur Prolactinome, bei denen sich konservativ-medikamentös eine echte Behandlungsalternative bietet.

Die Sicherheit, Selektivität und Effizienz des transssphenoidalen Eingriffs zeigt sich auch am vorliegenden Krankengut:

Bei einer Letalität von 0% und einer Komplikationsrate von 2,3% zeigten sich die physiologischen Hypophysenfunktionen postoperativ zu 92% voll erhalten, was bei Mikroadenomen dadurch zusätzlich an Wert gewinnt, dass in der Regel noch keine oder erst geringe Kompressionsschäden des Hypophysenparenchyms eingetreten sind. Eine Normalisierung der Hormonexzesse allein durch die transssphenoidale Adenomektomie konnte bei den GH-produzierenden Tumoren zu 85%, bei den ACTH-produzierenden Tumoren zu 77% und bei den PRL-produzierenden Tumoren zu 43% erzielt werden. Die erhöhten Prolactinspiegel wurden durch die Operation jedoch in allen Fällen auf Werte gesenkt, die sich durch zusätzliche Bromocriptinmedikation normalisieren liessen.

Postoperativ persistierende Hormonexzesse lassen sich durch eine inkomplette Adenom-ausräumung, eventuell auch durch einen primär hypothalamischen Ursprung der Hypersekretion erklären. Im Fall unvollständiger oder fehlender Remission haben sich - in Abhängigkeit von der sekretorischen Leistung der Adenomzellen - unterschiedliche therapeutische Konzepte herausgebildet:

Ein postoperativ persistierender GH-Exzess rechtfertigt zunächst den Versuch einer Bromocriptinmedikation. Führt dies nicht zum Erfolg, ist eine transsphe-noidale Reoperation oder eine Radiotherapie angezeigt, wobei sich die Pro-tonenbestrahlung in der Behandlung von Rezidiven am erfolgreichsten erwiesen hat.

Ein postoperativ persistierender ACTH-Exzess stellt die Indikation zur bilate-ralen Adrenalektomie, in Einzelfällen auch zur Hypophysektomie.

Bei postoperativ persistierendem PRL-Exzess empfiehlt sich immer die konserva-tive Therapie mit Bromocriptin, deren Effizienz sowohl als Monotherapie bei den kleinen Mikroprolactinomen als auch in Kombination mit einer Operation seit einigen Jahren gesichert ist.

6 TABELLEN

Tabelle 1: Klinische und endokrinologische Befunde präoperativ bei 28 Prolactinomen

Abkürzungen: pp = post partum; Ø = starr

Nr.	Alter	Op-Datum	Anamnese (Jahre)	Amenorrhoe	Galactorrhoe	PRL µE/ml basal/TRH
1p	29	1977	5	+	+	3 300/ 3 432
2p	28	1975	3 pp	+	+	2 981/ 3 192
3p	36	1978	4	+	+	4 275/ 5 172
4p	39	1976	5	+	+	6 180/ 8 678
5p		1977		primär	nein	10 073/ Ø
6p	59	1976		Menopause	nein	2 333/ 2 686
7p	34	1975	11	+	nein	16 305/ 17 750
8p	34	1971	5	+	+	3 375/ Ø
9p	31	1977	7	+	+	10 700/ Ø
10p	27	1977	6	+	+	1 000/ Ø
11p	31	1977	2 pp	+	+	5 200/ Ø
12p	21	1977	5	+	+	8 052/ Ø
13p	40	1978	17	+	+	8 500/ 10 100
14p	38	1978	0,5	+	+	4 000/ Ø
15p	31	1978	2 pp	+	+	1 124/ 1 324
16p	25	1975	6	+	+	2 000/ Ø
17p	43	1976	4		+	3 433/ Ø
18p	26	1976	7	+	+	10 560/ Ø
19p	33	1978	2	+	+	1 196 unter CB
20p	27	1977	2 pp	+	+	5 100/ Ø
21p	34	1976	4	+	+	3 800/ 7 000
22p	32	1977	3 pp	+	+	11 000/ Ø
23p	34	1977	1 pp	+	+	3 600/ 4 010
24p	24	1977	6 pp	+	+	5 564/ Ø
25p	31	1976	3	primär	+	6 500/ Ø
26p	38	1977	4	+	+	5 000/ Ø
27p	32	1975	4	Oligomenorrhoe	+	1 100/ Ø
28p	19	1974	2	primär	+	9 000/ Ø

Tabelle 3: Neuroradiologische, operative und histologische Ergebnisse bei 28 Prolactinomen

Nr.	Grösse	Sella	Konfiguration	Grösse (mm)	Mikroadenom Lokalisation	Konsistenz	Histologie	Komplikation	Weiterbehandlung
1p	leicht		pathologisch	4	posterolateral	weich	Mischtyp	Diabetes insipidus transient	CB
2p	leicht-mittelmässig		pathologisch	6	circumscript	weich	Mischtyp		
3p	mittelmässig		pathologisch	7 - 8	posterolateral	weich	Mischtyp	Diabetes insipidus persistent	CB
4p	mittelmässig		Sellaeingang erweitert	12	circumscript	weich	Mischtyp		
5p	leicht-mittelmässig		pathologisch	10	posterolateral	weich+ derb	Mischtyp		
6p	leicht-mittelmässig		pathologisch	1 - 3	posterolateral	weich	Mischtyp		
7p	leicht		pathologisch	< 10	posterolateral	ps weich	Mischtyp		CB
8p	leicht		pathologisch	5 - 10	circumscript	derb	Mischtyp		CB
9p	leicht		pathologisch	4	central	weich	Mischtyp		CB
10p	leicht		pathologisch	3	posterolateral	weich	Mischtyp		
11p	leicht-mittelmässig		pathologisch	< 10	posterolateral	weich+ derb	Mischtyp		CB
12p	leicht		pathologisch	8	central	weich	Mischtyp		CB
13p	leicht-mittelmässig		pathologisch	6 - 7	central	weich	Prolactinom		CB
14p	normal		normal	4	posterolateral	weich	Mischtyp		CB
15p	leicht		pathologisch	3 - 4	posterolateral	weich	Mischtyp		
16p	leicht		pathologisch	5	central	weich	Mischtyp	Diabetes insipidus transient	CB
17p	leicht		pathologisch	6 - 7	central	weich	HVL		CB

Nr.	Sella		Größe (mm)	Konfiguration	Mikroadenom		Histologie	Komplikation	Weiterbehandlung
	Größe				Lokalisation	Konsistenz			
18p	leicht		6 - 7	pathologisch	central	weich	Mischtyp+ eosinophil		CB
19p	leicht-mittelmässig		2	pathologisch	circumscript ss	weich	Mischtyp		
20p	leicht		4	pathologisch	anterolateral ps	weich	Mischtyp		CB
21p	mittelmässig		< 10	pathologisch	anterolateral	weich	Mischtyp		
22p	leicht		8	pathologisch	circumscript	weich	Mischtyp		
23p	leicht			pathologisch	kein typisches Adenom	derb			CB
24p	leicht		10	pathologisch	circumscript	weich	Mischtyp		
25p	leicht			pathologisch	kein typisches Adenom	leicht+ derb		Diabetes insipidus transient	CB
26p	mittelmässig		8 - 10	pathologisch	circumscript	weich	Mischtyp		
27p	stark-vergrössert		< 10	pathologisch	circumscript ss	weich	Mischtyp	Diabetes insipidus transient	CB
28p	leicht		3	pathologisch	posterolateral	weich	basophil		

Tabelle 4: Endokrinologische Befunde prä- und postoperativ bei 28 Patientinnen mit Prolactinomen

Abkürzungen: n = normal; (n) = Stressinsuffizienz; i = insuffizient

Nr.	Prolactin $\mu\text{E/ml}$		CB	GH	THYR	NNR	GON	HHL	
	präop. basal/TRH	postop. basal/TRH		prä/post	prä/post	prä/post	prä/post	prä/post	
1p	3300/ 3432	745/1 032	CB	n / n	n / n	n / n	(n)/ n	n / i	transient
2p	2981/ 3 192	113/ 127		i / n	i / n	i / n	i / n	n / n	
3p	4275/ 5 172	128/		(n)/	n / n	n / n	(n)/	n / i	persistent
4p	6180/ 8 678	3 428/4 039	CB	n / n	n / n	(n)/	(n)/	n / n	
5p	10 073/ $\emptyset$	535/ 690		n / n	n / n	n / n	(n)/ n	n / n	
6p	2333/ 2 686	1 800/		(n)/(n)	n / n	n / n	n / n	n / n	
7p	16 305/17 750	6 200/	CB	(n)/	n / n	n / n	(n)/ n	n / n	
8p	3 375/ $\emptyset$	174/		/	n / n	(n)/ n	(n)/ n	n / n	
9p	10 700/ $\emptyset$	970/1 075	CB	n / n	n / n	n / n	n / n	n / n	
10p	1 000/ $\emptyset$	219/ 303		i /	n / n	(n)/	(n)/	n / n	
11p	5 200/ $\emptyset$	1 082/1 336	CB	n /(n)	n / n	n / n	n / n	n / n	
12p	8 052/ $\emptyset$	1 485/2 100	CB	n / n	n / n	n / n	n / n	n / n	
13p	8 500/10 100	1 200/	CB	n / n	n / n	n / n	n / n	n / n	
14p	4 000/ $\emptyset$	1 000/	CB	(n)/	n / n	n / n	n / n	n / n	
15p	1 124/ 1 324	155/		n / n	n / n	(n)/ n	(n)/	n / n	
16p	2 000/ $\emptyset$	800/ 900	CB	n / n	n / n	n / n	n / n	n / i	
17p	3 433/ $\emptyset$	1 311/1 621	CB	n / n	n / n	n / n	n / n	n / n	
18p	10 560/ $\emptyset$	5 600/7 600	CB	n / n	n / n	n / n	(n)/ n	n / n	
19p	1 196/ $\emptyset$	257/ 671		n / n	(n)/ n	n / n	(n)/	n / n	
20p	5 100/ $\emptyset$	1 220/	CB	n / n	n / n	n / n	n / n	n / n	
21p	3 800/ 7 000	398/ 987		(n)/	n / n	n / n	n / n	n / n	
22p	11 000/ $\emptyset$	643/1 159		n / n	n / n	n / n	(n)/	n / n	
23p	3 600/ 4 010	1 200/	CB	n / n	n / n	n / n	/	n / n	
24p	5 564/ $\emptyset$	359/		(n)/ n	n / n	n / n	n /	n / n	
25p	6 500/ $\emptyset$	1 127/ $\emptyset$	CB	(n)/(n)	n / n	n / n	i / n	n / n	
26p	5 000/ $\emptyset$	430/ 481		(n)/ n	n / n	n / n	i /	n / i	
27p	1 100/ $\emptyset$	450/		n / n	n /(n)	n / n	/ n	n / n	transient
28p	9 000/ $\emptyset$	1 800/	CB	i / i	n / n	n / n	(n)/ n	n / i	

Tabelle 6: Klinische und endokrinologische Befunde präoperativ bei 40 Patienten mit Akromegalie

Nr.	Alter	OP-Jahr	Anamnese (Jahre)	Kopfschmerz	Chiasmasyndrom	Karpaltunnelsyndrom	Diabetes mellitus	Struma	GH ng/ml
1a	♂	31	1974	3-4	+	+			10,6
2a	♂	51	1978	4	+			+	10
3a	♂	26	1976	4		+	+		22,3
4a	♂	45	1976	5	+	+	+		34,2
5a*	♀	51	1976	2	+			+	1,5
6a	♀	65	1977	10				+	67
7a	♀	65	1976	>5	+		+	2xOP	40
8a	♂	42	1974	4	+				24
9a	♂	30	1977	2	+			+	15,5
10a	♀	60	1975	6	+	+			27
11a	♀	53	1978						30
12a	♀	37	1977	4		+	+	1xOP	26,5
13a	♂	64	1976				+	+	40-60
14a	♀	63	1975				+	OP	14
15a	♀	53			+				100
16a	♀	43	1977	10	+		+	+	24,1
17a	♀	48	1977	1-2	+		+	+	13,2
18a*	♂	38	1977	9					66
19a	♂	37	1976	4	+	+	+	+	4,5
20a	♀	57	1976	13	+	+	+	+	12

Nr.	Alter	OP-Jahr	Anamnese (Jahre)	Kopfschmerz	Chiasmasyndrom	Karpaltunnelsyndrom	Diabetes mellitus	Struma	GH ng/ml
21a ♀	29	1975							5,2
22a ♂	27	1972	2	+		+		OP	16,5
23a* ♀	46	1976	16	+	+				10,
24a ♂	43	1976	15			+		+	10
25a ♀	28	1977	2 - 3	+				+	27
26a ♀	48	1977	2				+	+	15
27a ♀	53	1975	6	+		+	+	3 x OP	40
28a ♀	47	1975	20				+	3 x OP	52
29a ♂	65	1973	1 - 2						7
30a ♂	54	1978	2	+				1 x OP	8,6
31a ♀	41	1976	4	+	+				22
32a ♂	48	1977	15	+		+		+	10
33a ♀	59	1977	8				+	1 x OP	31,5
34a* ♂	38	1976	12	+	+		+	+	10
35a ♂	40	1977	6 - 7					+	23,5
36a ♂	27	1977	2	+	+				60,1
37a ♀	29	1976	2				+	+	21
38a ♂	23	1977	8	+		+		+	23
39a ♂	26	1977	5	+				+	25
40a ♀	68	1971	10	+		+	+	+	20

* vorbehandelte Patienten

Tabelle 7: Neuroradiologische, chirurgische und histologische Ergebnisse bei 40 Patienten mit Akromegalie

Nr.	Grösse	Sella Konfiguration	Grösse	Mikroadenom Lokalisation	Konsistenz	Histologie	Komplikationen
1a	mittelmässig	pathologisch	< 5	circumscript ss	weich	Mischtyp	
2a	leicht	pathologisch	5 - 6	circumscript ps	weich	Mischtyp	
3a	leicht	pathologisch	3	anterolateral	weich	Mischtyp+ eosinophil	
4a	leicht	pathologisch	8 - 10	anterolateral ps	weich	eosinophil	
5a	mittelmässig	pathologisch	3 - 5	anterolateral	weich	Adenom	
6a	mittelmässig	pathologisch	10 - 12	circumscript	weich	Mischtyp	
7a	leicht-mittelmässig	pathologisch	7	anterolateral	weich	eosinophil	
8a	leicht	pathologisch	5	anterolateral	derb	eosinophil	
9a	leicht	pathologisch	4 - 5	anterolateral	weich	Mischtyp	
10a	mittelmässig	pathologisch	5	anterolateral ps	weich	eosinophil	
11a	mittelmässig	pathologisch	10	posterolateral	weich	Mischtyp	
12a	mittelmässig	pathologisch	12	circumscript ps	weich	eosinophil	
13a	mittelmässig	pathologisch	10 - 12	Perforation ps	weich	eosinophil	
14a	leicht	pathologisch	4 - 5	anterolateral	weich	eosinophil	
15a	leicht-mittelmässig	pathologisch	10 - 12	circumscript ps	weich	Mischtyp	
16a	leicht	dicker Boden	< 5	circumscript	weich	eosinophil	
17a	leicht	pathologisch	8	circumscript	weich	Mischtyp	
18a	mittelmässig	Ballon	> 10	circumscript	weich	eosinophil	Diabetes insipidus transient
19a	leicht	pathologisch	< 10	anterolateral	weich	Mischtyp hohe Aktivität	Diabetes insipidus persistent
20a	leicht	pathologisch	3 - 4	central	weich	eosinophil	

Nr.	Sella		Grösse		Konfiguration		Grösse	Mikroadenom Lokalisation Konsistenz		Histologie	Komplikationen
21a	mittelmässig				pathologisch		< 5	anterolateral		eosinophil	Liquorrhoe
22a	leicht				pathologisch		5 - 7	anterolateral	weich	Mischtyp+	
23a	mittelmässig				Osteom		5 - 10	anterolateral	weich	eosinophil	
24a	leicht				pathologisch		3 - 4	circumscript ps	weich	eosinophil	
25a	leicht				pathologisch		3 - 4	posterolateral	weich +derb	Mischtyp	
26a	mittelmässig				dicker Boden		10 - 12	circumscript ps	weich	Mischtyp	
27a	leicht				pathologisch		10 - 12	circumscript	weich	Mischtyp+	
28a	mittelmässig				dicker Boden		< 10	anterolateral	weich	eosinophil	
29a	leicht				pathologisch		5	anterolateral	weich	Mischtyp	
30a	leicht				pathologisch		4	anterolateral	weich	Mischtyp	
31a	leicht				pathologisch		2 - 3	anterolateral	weich	Mischtyp	Diabetes insipidus transient
32a	leicht				pathologisch		4	anterolateral	weich	eosinophil	
33a	leicht-mittelmässig				pathologisch		< 10	Perforation ps	weich	Mischtyp+	
34a	leicht				pathologisch		4 - 5	anterolateral	weich	eosinophil	
35a	leicht				pathologisch		4	anterolateral	weich	Mischtyp	
36a	mittelmässig				pathologisch		10 - 12	circumscript	weich	eosinophil	
37a	normal				pathologisch		4 - 5	anterolateral	weich	eosinophil	
38a	mittelmässig				pathologisch		10	circumscript	weich	Mischtyp	
39a	leicht				pathologisch		7	anterolateral	weich	eosinophil	
40a	leicht-mittelmässig				pathologisch		5 - 10	circumscript	weich	Adenom	

Tabelle 8: Endokrinologie der Hypophyse prä- und postoperativ bei 40 Patienten mit Akromegalie

Abkürzungen: n = normal; (n) = stressinsuffizient; i = insuffizient

Nr.	prä basal/OGTT	GH ng/ml /	post basal/OGTT	PRL prä/post	GON prä/post	THYR prä/post	NNR prä/post	HHL prä/post
1a	10,6/ 9,7		0,96/ 0,5	(n)/ n	i / i	i / i	i / n	n / n
2a	10 / ↑		2,9 / 1,2	n / n	(n)/ n	n / n	n / n	n / n
3a	22,3/ 27,4		0,6 / < 0,6	n / n	(n)/ n	n / n	n / n	n / n
4a	34,2/ 47,3		0,7 / 0,9	n / n	i / n	i / i	i / i	n / n
5a	1,5/ 0,8		1,7 / 1,1	n / n	n / n	(n)/ n	n / n	n / n
6a	67 / 49		3,3 / 2,2	n / n	(n)/ n	n / n	n / n	n / n
7a	40 /		10 / ↑	n / n		n / n	n / n	n / n
8a	24 / 22		< 0,4 / < 0,4	n / n	n / n	n / n	n / (n)	n / n
9a	15,5/ 14,4		9,2 / 12,5	n / n	(n)/ n	(n)/ (n)	n / n	n / n
10a	27 /		1,9 /	n / n	n / n	n / n	n / n	n / n
11a	30 /		1,8 / 5,8	i /				n / n
12a	26,5/		2,6 / 2,2	n / n	n / n	n / n	(n)/ (n)	n / n
13a	40 / 60		4,0 / 2,3	i / n	i / n	(n)/ n	n / n	n / n
14a	14 / 14		10 / 8,5	n / n	i / n	(n)/ n	n / n	n / n
15a	100 / 135		2,8 / 1,9	n / n		n / n	n / n	n / n
16a	24,1/		3,3 /	n / n	n / n	n / n	n / n	n / n
17a	13,2/ 19,7		3,0 / 3,0	n / n	n / n	n / n	n / n	n / n
18a	66 / 66		3,0 / 2,0	n / n	n / n	n / n	n / n	n / i transient
19a	4,5/ ↑		1,0 / < 0,4	n / n	n / n	n / n	n / n	n / i persistent

Nr.	GH ng/ml		PRL prä/post	GON prä/post	THYR prä/post	NMR prä/post	HHL prä/post
	prä basal/OGTT	post basal/OGTT					
20a	12 / 12	2,9 / 4,0	n / n	n / n	n / n	n / n	n / n
21a	5,2 / 2,9	1,4 / 2,3	n / n	i / i	n / (n)	n / n	n / n
22a	16,5 / 18,5	8,7 / ↓	n / n	i / n	n / n	n / n	n / n
23a	10 / 8,4	5,5 / 3,1	/ n	(n) / n	(n) / (n)	(n) / n	n / n
24a	10 / 10	7,0 / 10	n / n	n / n	(n) / (n)	n / n	n / n
25a	27 / 80	26,3 / 11,2	i / i	(n) / (n)	n / n	n / n	n / n
26a	15 / 15	3,0 / 1,7	n / n	(n) / (n)	n / n	n / n	n / n
27a	40 /	3,5 / 2,8	n / n	n / n	n / n	n / n	n / n
28a	52 / 65	4,0 / 3,6	n / n	i / i	n / n	(n) / (n)	n / n
29a	7 / 10,8	4,8 / 1,2		n /	n / n	(n) / n	n / n
30a	43 / 14	1,5 / 0,7	n / n	(n) / n	n / n	n / n	n / n
31a	22 / 35,5	1,5 / 0,3	n / i	n / n	n / (n)	n / n	n / n
32a	10 / 10	6,9 / 1,2	n / n	(n) / n	n / n	n / n	n / n
33a	31,5 /	< 5 /				/ n	n / n
34a	10 / 10	2,1 / 0,8	n / n	i / i	n / n	n / n	n / n transient
35a	23,5 / 50,6	8,9 / 13,1	n / n	i / (n)	n / n	n / n	n / n
36a	60,1 / 50,8	0,3 / < 0,3	i / n	n / n	n / n	n / n	n / n
37a	21 / 13	2,9 / 7,9	n / n	n / n	n / n	n / n	n / n
38a	23 / 23	2,1 / 1,5	n / n	n / n	n / n	n / n	n / n
39a	25 / 25	5,3 / 4,2	n / n	(n) / n	n / n	n / n	n / n
40a	20 / 14	0,9 / 1,0	n / n	n / n	(n) / n	n / (n)	n / n

Tabelle 10: Präoperative Funktionsdiagnostik bei 18 Patienten mit M. Cushing

Abkürzungen: - = Stimulation/Tagesrhythmik negativ; (n) = Stressinsuffizienz

Nr.	Alter	Cortisol - Spiegel		Tagesrhythmik		IHT		ACTH-Spiegel	Lysin-Vasopressin Cortisol/ACTH	Liddle-Test
		basal	/ ACTH	/	/ Tagesrhythmik	Cortisol/	GH			
1c	o 31	erhöht	/	erhöht	/	-	/	-	erhöht	
2c	o 63	erhöht	/	normal	/	-	/ normal	440		erniedrigt
3c	o 33	erhöht	/	normal	/	-	/	200		erniedrigt
4c	o 33	erhöht	/	erhöht	/	-	/	75	erhöht	erniedrigt
5c	o 39	erhöht	/	erhöht	/	-		150	erhöht	erniedrigt
6c	o 37	erhöht	/	normal	/	-		72	erhöht	
7c	o 28	erhöht	/	erhöht	/	-	/	114	erhöht	erniedrigt
8c	o 26	erhöht	/	erhöht	/	-		225		erniedrigt
9c	o 21	erhöht	/	erhöht	/	-		173	erhöht	erniedrigt
10c	o 39	erhöht	/	/	/	-		184	erhöht	erniedrigt
11c	o 58	erhöht	/	/	/	-		314	erhöht	
12c	o 42	erhöht	/	erhöht	/	-	/	72	erhöht	erniedrigt
13c	o 64	erhöht	/	erhöht	/	-		362	erhöht	erniedrigt
14c	o 13	erhöht	/	erhöht	/	-		280	erhöht	erniedrigt
15c	o 24	erhöht	/	/	/	-	/ (n)	109	erhöht	erniedrigt
16c	o 29	erhöht	/	erhöht	/	-		98		erniedrigt
17c	o 45	erhöht	/	normal	/	-		100	erhöht	
18c	o 34	erhöht	/	erhöht	/	-	/	77	erhöht	erniedrigt

Tabelle 11: Neuroradiologische, operative und histologische Ergebnisse bei 18 Patienten mit M. Cushing

Nr.	Sella Größe/Konfiguration	Adenom Größe/Lokalisation	Histologie Lichtmikroskop/Biopsie des HVL	Klinische Besserung	Weitere Therapie
1c	leicht vergr./pathologisch	< 5 / lateral-ps	Mischtyp /	+	
2c	leicht vergr./pathologisch	4 / lateral-ps	Mischtyp /	+	
3c	leicht vergr./pathologisch	< 5 / lateral-ps	basophil /	+	
4c	leicht vergr./pathologisch	2 / lateral-ps	Mischtyp / Hyperplasie	nein	Adrenalektomie
5c	normal /pathologisch	< 5 / lateral-ps	Mischtyp / normal	+	
6c	leicht vergr./pathologisch	< 10 / lateral-ps	basophil /	+	
7c	normal /pathologisch	7 / lateral-ps	Mischtyp / normal	+	
8c	normal / normal	4 / zentral	Mischtyp* / normal	+	HVL-Bestrahlung
9c	normal / normal	3 /zentro-lateral	Mischtyp / Crooke'sche Zellen	+	
10c	normal /pathologisch	7 / zentral	basophil /	nein	Adrenalektomie
11c	normal / normal	6 / lateral-ps	Mischtyp /	+	
12c	normal / normal	3 / extrasellär	Mischtyp /	+	
13c	normal / normal	3 / zentral	Mischtyp / normal	+	
14c	normal / normal	3 / lateral-ps	Mischtyp / normal	+	
15c	normal / normal	3 / zentral	Adenom /	+	
16c	normal /pathologisch	3 / extrasellär	Adenom / normal	+	
17c	leicht vergr. / pathologisch	kein Adenom	/ Hyperplasie	+	Hypophysektomie Cyproheptadine Adrenalektomie
18c	normal / pathologisch	kein Adenom	/ normal	nein	

*) Hohe Mitoserate

Tabelle 12: Postoperative Funktionsdiagnostik bei 18 Patienten mit M. Cushing

Abkürzungen: n = normal; ↑ = erhöht; ↓ = erniedrigt; - = Stimulation negativ; (n) = Stressinsuffizienz

Nr.	NNR-Insuffizienz vorübergehend	Serum - Cortisol - Spiegel basal/ACTH/Dexamethason/IHT	ACTH basal	GH	Andere HVL - Funktionsteste präoperativ/postoperativ GON PRL THYR	HHL
1c	+	n / n /	20	- / n	(n) / n	n / n
2c	nein	n / n /	37	n / n	n / n	n / n
3c	nein	n / n /	32	- / (n)	n / n	n / n
4c	nein	↑ / n /	240	- / -	n / n	n / n
5c	(+)	n / n /	24	- / (n)	↓ / n	n / n
6c	(+)	n / n /	45	n / n	n / n	n / n
7c	nein	↑ / n /	58	- / n	n / n	n / n
8c	+	n / n /	33	- / (n)	(↓) / n	n / n
9c	+	↓ / ↓ /	29	/ n	n / n	n / n
10c	nein	↑ / ↑ /	223	↑ / ↓	n / n	n / n
11c	(+)	n / n /	68	n / n	↓ / n	n / n
12c	+	n / n /	43	- / (n)	n / n	n / n
13c	nein	n / n /	18	/ n	n / n	n / n
14c	(+)	↑ / (↑) /	47	- / -	↓ / ↓	n / n
15c	+	n / n /	35	(n) / n	n / n	n / n
16c	+	↓ / (↓) /	41	n / n	n / n	n / n
17c	permanent	↓ / ↓ /	25	- / -	↓ / ↓	n / ↓
18c	nein	↑ / ↑ /	134	- / -	n / n	n / n

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 AMBROSE, J.: Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 2. Clinical application. *Brit. J. Radiol.* 46 (1973)
- 2 ALTHOFF, P.-H., M. NEUBAUER, M. BASCH et al.: Acromegaly and bromocriptine - results of a long-term treatment. In: *Treatment of pituitary adenomas*. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 3 ATKINSON, R.L., D.P. BECKER, A.N. MARTINS et al.: Acromegaly. Treatment by transsphenoidal microsurgery. *Jama* 233 (1975)
- 4 AUBOURG, P.R., P.J. DEROME, G. GUIOT et al.: Prolactin secreting adenomas in females. Surgical results. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 5 BAHNER, F., D. BARWICH: Pituitary tumors in adrenalectomised patients with Cushing disease. In: *Treatment of pituitary adenomas*. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 6 BALAGURA, S., P. DEROME, G. GUIOT: Neurosurgical treatment of acromegaly. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 7 BAMBERGER-BOZO, C.: Microadenomas and CT scan. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 8 BERGLAND, P. M., S.B. RAY, R.M. TORACK: Anatomical variations in the pituitary gland and adjacent structures in 225 human autopsy cases. *J. Neurosurg.* 28 (1968)
- 9 BOHNET, H.G., H.G. DAHLEN, H.P.G. SCHNEIDER: Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. *Acta endocr. (KHB), Suppl.* 193 (1975)
- 10 BOTZLER, D.: Ergebnisse der transsphenoidalen Operation und ihre Indikation bei Behandlung sogenannter hormoninaktiver Hypophysenadenome. Dissertation, Med. Fak. Univ. München (1977)
- 11 BOYAR, R.M.: Hypothalamic-pituitary function in diverse hyperprolactinemic states. *J. clin. Invest.* 53 (1974)
- 12 BRONSTEIN, M.D., B.L. WAJCHEMBERG, B. LIBERMAN et al.: Pituitary adenectomy in Cushing disease with normal sella turcica. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 13 BURIAN, K., G. PENDL, S. SALAH: Über die Rezidivhäufigkeit von Hypophysenadenomen nach transsphenoidaler, transfrontaler oder zweizeitig kombinierter Operation. *Wien, Med. Wschr.* 47 (1970)

- 14 BURKE, C.W., F.H. DOYLE, R.N. ARNDT et al.: Cushing disease. Treatment by pituitary implantation of radioactive gold or yttrium seeds. *Quart. J. Med., New Series* 42 (1973)
- 15 CAMANNI, F., F. MASSARA, L. BELFORTE et al.: Effect of dopamine on plasma growth hormone and prolactin levels in normal and acromegalic subjects. In: *Treatment of pituitary adenomas*. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v. WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 16 MAC CARTY, S., E. J. HANSON, R.V. RANDALL et al.: Indications for and results of surgical treatment of pituitary tumors by the transfrontal approach. In: *Diagnosis and treatment of pituitary tumors*. Eds.: P.O. KOHLER, R.T. ROSS, Excerpta Med., Amsterdam-New York (1973)
- 17 CHILD, D.F., H. GORDON, K. MASHITER et al.: Pregnancy, prolactin and pituitary tumors. *Brit. med. J.* 4 (1975)
- 18 COSTELLO R.T.: Subclinoidal adenoma of the pituitary gland. *Amer. J. Path.* 12 (1936)
- 19 COWDEN, E.A., J.G. RATCLIFFE, J.A. THOMSON et al.: Results of transsphenoidal microsurgical treatment of infertile females with small prolactinomas. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 20 COWDEN, E.A., J.G. RATCLIFFE, J.A. THOMSON et al.: The role of dynamic tests of prolactin secretion in diagnosis of prolactinomas. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 21 CUSHING, H.: Surgical experiences with pituitary disorders. *J. of Am. Med. Assoc.* 18 (1914)
- 22 CUSHING, H.: Basophil adenomas of pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 50 (1932)
- 23 DAUGHADAY, W.H.: The adeno-hypophysis. In: *Textbook of endocrinology*. Eds.: R.H. WILLIAMS, W.B. SAUNDERS Company, Philadelphia-London-Toronto (1968)
- 24 DAUGHADAY, W.H., P.E. CRYLER, L.S. JACOBS: The role of the hypothalamus in the pathogenesis of pituitary tumors. In: *Diagnosis and treatment of pituitary tumors*. Eds. P.O. KOHLER, R.T. ROSS, Excerpta Med., Amsterdam New York (1973)
- 25 DELALANDE O., P.J. DEROME, C.P. JEDYNAK et al.: Transsphenoidal surgery in acromegaly. Results in 102 patients. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 26 DEL POZO, E., P. BRUN DEL RE, L. VERGA et al.: The inhibition of prolactin secretion in man by CB 154. *J. clin. Endocr.* 35 (1972)

- 27 DEL POZO, E., E. FLÜCKINGER: Prolactin inhibition: experimental and clinical studies. In: Human prolactin. Eds.: J.L. PASTEELS, C. ROBYN, Excerpta Med., Amsterdam (1973)
- 28 DEL POZO, E., L. VARGA, H. WYSS et al.: Clinical and hormonal response to bromocriptin in the galactorrhea syndrome. *J. clin. Endocr.* 39 (1974)
- 29 DEROME, P.J., A. VISOT, O. DELALANDE et al.: Mechanical complications after the transsphenoidal removal of pituitary adenomas. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 30 DEROME, P.J. et al.: *Nouv. Presse Méd.* 8, 577 - 583 (1979)
- 31 EARLE, K.M., S.H. DILLARD: Pathology of adenomas of the pituitary gland. In: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Eds.: P.O. KOHLER, R.T. ROSS, Excerpta Med., Amsterdam-New York (1973)
- 32 ERHARDT, F., I. MARSCHNER, C.R. PICKARDT, P.C. SCRIBA: Verbesserung und Qualitätskontrolle der radioimmunologischen TSH-Bestimmung. *Z. Klin. Chemie* 11 (1973)
- 33 EVERSMANN, T., A. DIETZ, J. SCHOPOHL et al.: Human growth hormone in acromegaly after operative and bromocriptine treatment: Measurement by radioimmunoassay (RIA) and radioreceptorassay (RRA) 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 34 FAGLIA, G., M. GIOVANELLI, R.M. MACLEOD: Microadenomas. Academic Press, London (1980)
- 35 FAGLIA, G., M. AROSIO, B. AMBROSI et al.: Endocrine function studies in the diagnosis and follow-up of acromegaly. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 36 FAHLBUSCH, R., R. GRUMME, A. AULICH et al.: Suprasellar tumors in the CT scan. In: Cranial computerized tomography. Eds.: W. LANKSCH, E. KAZNER, Springer, Berlin-Heidelberg-New-York (1976)
- 37 FAHLBUSCH, R., K.v.WERDER: Treatment of pituitary adenomas, Thieme, Stuttgart (1978)
- 38 FAHLBUSCH, R., H. RJOSK, K.v.WERDER: Operative treatment of prolactin producing adenomas. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (197)
- 39 FAHLBUSCH, R.: Endokrine Funktionsstörungen bei cerebralen Prozessen. Thieme, Stuttgart (1978)

- 40 FAHLBUSCH, R., M. GIOVANELLI, P.G. CROSIGNANI et al.: Differentiated therapy of microprolactinomas: Significance of transsphenoidal adenomectomy. In: Pituitary microadenomas. Eds.: G. FAGLIA, M.A. GIOVANELLI, R.M. MAC LEOD, Academic Press, London (1979)
- 41 FEHM, H.L., K.H. VOIGT, E.F. PFEIFFER: Endocrinology of ACTH producing pituitary tumors. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 42 FITZGERALD, P.A., J.B. TYRELL, R.M. BROOKS et al.: Cushing disease: Pituitary-adrenal function after selective tumor removal. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 43 FRANKS, S., F. MURRAY, A.M. JEQUIER et al.: Incidence and significance of hyperprolactinaemia in woman with amenorrhea. Clin. Endocr. 4 (1975)
- 44 GIOVANELLI, M.A., S.M. GAINI, G. TOMEI et al.: Transsphenoidal microsurgery of hypersecreting pituitary tumors. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 45 GIOVANELLI, M.A., A. DUCATI, S.M. GAINI et al.: Clinical and radiological evaluation of primary empty sella syndrom. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 46 GIOVANELLI, M.A.: CT evaluation of pituitary adenomas. A correlation with radiological findings. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 47 GIOVANELLI, M.A., R. FAHLBUSCH, S.M. GAINI et al.: Surgical treatment of growth hormone secreting microadenomas. In: Pituitary microadenomas. Eds.: G. FAGLIA, M. GIOVANELLI, R.M. MAC LEOD, Academic Press, London (1980)
- 48 GIROD, C., J. TROUILLAS, M.P. DUBOIS et al.: An immunohistochemical study of 100 human pituitary adenomas. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 49 GRATZL, O., R. FAHLBUSCH: Cryohypophysectomy in connection with transsphenoidal surgery of pituitary adenomas. In: Modern aspects of Neurosurgery. Eds.: H. KUHLENDahl, M. BROCK, D. LE VAY, T.J. WESTON, Excerpta Med. Amsterdam ICS 306 (1973)
- 50 GUILLEMIN, R.: Hypothalamic control of the secretion of adenophisical hormones. In: Advances in metabolic disorders. Eds.: R. LEVINE, R. LUFT, Academic Press, New York-London (1971)
- 51 GUIOT, G.: Transsphenoidal approach to the pituitary; microsurgical technique. Lecture: Nederlands Vereniging van Neurochirurgen, Nijmegen (1972)

- 52 GUIOT, G.: Indications for transcranial and transsphenoidal operation. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 53 HACHMEISTER, U.: Ultrastructural aspects of anterior pituitary tumors. In: Modern aspects of Neurosurgery. Eds.: H. KUHLENDAHL, M. BROCK, D. LE VAY, T.J. WETON, Excerpta Med. Amsterdam ICS (1973)
- 54 HARDY, J., S.M. WIGSER: Transsphenoidal surgery of pituitary fossa tumors with televished radiofluoroscopic control. J. Neurosurg. 23 (1965)
- 55 HARDY, J.: Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. Clin. Neurosurg. 16 (1969)
- 56 HARDY, J.: Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. In: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Eds.: P.O. KOHLER, G.T. ROSS, Excerpta Med., Amsterdam-New York (1973)
- 57 HARDY, J.: Transsphenoidal microsurgical removal of pituitary microadenoma. In: Progr. neurol. Surg., Karger, Basel 6 (1975)
- 58 HARDY, J.: Microsurgical exploration of a normal sella turcica for a microadenoma. 2nd European workshop on pituitary microadenomas (1979)
- 59 HARDY, J.: Ten years after the recognition of pituitary microadenomas. In: Pituitary microadenomas. Eds.: G. FAGLIA, M.A. GIOVANELLI, R.M. LEOD, Academic Press, London (1980)
- 60 HORN, K., J. HENNER, O.A. MÜLLER, P.C. SCRIBA: Mechanisierte Hormon-Analytik mittels simultaner Säulenchromatographie. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 13 (1975)
- 61 HUFF, H., K.v.WERDER: Endokrinologie. Dynamik der Wachstumshormonsekretion bei Akromegalen und normaler Hypophysenfunktion. Münch. Med. Wschr. 116 (1974)
- 62 JEFFERSON, A.: Transcranial operation and radiotherapy of pituitary adenomas. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 63 JOPLIN, G.F.: Treatment of acromegaly by pituitary implantation of $^{90}\text{Yttrium}$. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 64 JOPLIN, G.F., C. CESSAR, F.H. DOYLE et al.: Treatment of pituitary tumors by interstitial irradiation. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)

- 65 KAGEYAMA, A., KUWAYAMA, T. NAKANE et al.: Transsphenoidal adenectomy in cushing's disease. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 66 KAUTZKY, R., D. LÜDECKE: Neue Möglichkeiten der Hypophysenchirurgie. Therapiewoche 34 (1973)
- 67 KAUTZKY, R., D. LÜDECKE, C. LUCKE et al.: Transsphenoidal operation in acromegaly. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 68 KAZNER, E., W. LANKSCH, H. STEINHOFF et al.: Die axiale Computertomographie des Gehirnschädels - Anwendungsmöglichkeiten und klinische Ergebnisse. Fortschr. Neurol. Psychiat. 43 (1975)
- 69 KINNMAN, J.: Morphology of adenomas in acromegaly. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 70 KJELLBERG, R.N., B. KLIMAN: A system for therapy of pituitary tumors. In: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Eds.: P.O. KOHLER, G. T. ROSS, Excerpta Med., Amsterdam-New York (1973)
- 71 KJELLBERG, R.N., B. KLINMAN: Bragg peak proton radiosurgical hypophysectomy for pituitary adenoma. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 72 KLEBER, J.: Erfahrungen mit der transsphenoidalen Operation von hormonaktiven Hypophysenadenomen. Dissertation, Med. Fak. Univ. München (1976)
- 73 KLUGE, F., A.C. GERB, N. BOSS et al.: Eine verbesserte fluorimetrische Cortisolbestimmung im Serum: Diagnostische Bedeutung und therapeutische Folgerungen der NNR-Insuffizienz. Klin. Wschr. 48 (1970)
- 74 KÖBBERLING, J., G. SCHWINN, H. DIRKS: Die Behandlung der Akromegalie mit Bromocriptin. Dtsch. med. Wschr. 100 (1975)
- 75 KÖBBERLING, J., G. SCHWINN: Bromocriptin therapy in acromegaly. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 76 KOHLER, P.O., G.T. ROSS: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Elsevier, New York (1973)
- 77 KRACHT, J.: Pathomorphology of pituitary tumors. Acta neurochir. 28 (1973)

- 78 KRAMER, S.: Indications for and results of treatment of pituitary tumors by external radiation. In: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Eds.: P.O. KOHLER, G.T. ROSS, Excerpta Med., Amsterdam - New York (1973)
- 79 KRIEGER, D.T., L. AMOROSA, F. LINICK: Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease. New Engl. J. Med. 293 (1975)
- 80 LAGERQUIST, L.G., A.W. MEIKLE, C.D. WEST et al.: Amer. J. Med. 57 (1974)
- 81 LANDOLT, A.M.: Regeneration of the human pituitary. J. Neurosurg. 39 (1973)
- 82 LANDOLT, A.M.: Ultrastructure of human sellar tumors. Correlation of clinical findings and morphology. Acta neurochirurgica Suppl. 22, Springer, Wien (1975)
- 83 LANDOLT, A.M., V. ROTHENBÜHLER, G. KISTLER: Morphology of chromophobe adenoma. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 84 LANDOLT, A.M.: Hazards of radiotherapy in patients with pituitary adenomas. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 85 LANZ, W. von, WACHSMUT: Regio hypophysealis. In: Praktische Anatomie, Erster Band, Kopf, Teil B, Gehirn- und Augenschädel, Springer (1979)
- 86 LAWRENCE, A.M., S.M. PINSKY, J.D. GOLDFINE: Conventional radiation therapy in acromegaly. Arch. Int. Med. 128 (1971)
- 87 LAWRENCE, I.H., J.A. LINFOOT, J.L. BORN et al.: Heavy particle irradiation of the pituitary. In: Progr. neurol. Surg., Vol. 6, Karger, Basel (1975)
- 88 LAWRENCE, J.H.: The heavy particles in the treatment of acromegaly and Cushing's disease with comments on the use of heavier particles in the therapy of cancer. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 89 LAWRENCE, J.H., J. A. LINFOOT: Treatment of pituitary tumors with alpha particle irradiation. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 90 L'HERMITE, M., A. LAUFRIEZ, E. VIRASORO et al.: Endocrinology of PRL producing adenomas. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 91 LIDDLE, G.W.: The adrenals. Part I: The adrenal cortex. In: Textbook of endocrinology. Eds.: R.H. WILLIAMS, W.B. SAUNDERS, Philadelphia - London-Toronto (1974)

- 92 LINFOOT, J.A., J.S. NAKAGAWA, E. WIEDEMANN et al.: Long term results and complications with alpha particle pituitary irradiation (APPI) in teenage and adult cushing's disease. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 93 LINFOOT, J.A.: Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary tumors. Elsevier, New York (1979)
- 94 LUCKE, C., A. von zur MÜHLEN: Evaluation of bromocriptine (CB 154) in the treatment of active acromegaly. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 95 LÜDECKE, D., R. KAUTZKY, W. SAEGER et al.: Selective removal of hypersecreting pituitary adenomas. Acta neurosurg. 35 (1976)
- 96 LÜDECKE, D., R. KAUTZKY, J. BANSEMER et al.: ACTH secretion and neurosurgical management of cushing's disease. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 97 MARGUTH, F., R. FAHLBUSCH: Chirurgie der Hypophysentumoren. In: Oestrogene, Hypophysentumoren. Eds. J. KRACHT, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1969)
- 98 MARGUTH, F.: Symptomatology of space-occupying lesions in the area of the sella turcica. Excerpta medica intern. Congr. ser. No. 306 (1973)
- 99 MAZZI, C., L.P. RIVA, E. MAININI et al.: Pituitary-gonadal axis in males with prolactin secreting pituitary adenomas. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 100 MOLINATTI, C.M., F. CAMANNI, F. MASSARA et al.: Follow-up of 139 acromegalic subjected to ^{90}Y and ^{198}Au implantation during the period 1957-1975. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 101 MÜLLER, O.A., F. MARGUTH, P.C. SCRIBA: Cushing's disease due to autonomous pituitary ACTH release. V. Intern. Congr. Endocrinol., Hamburg Bühlische Univ. Druckerei, Giessen, abstr. 491 (1976)
- 102 MÜLLER, O.A., X. BAUR, J.M. BAYER et al.: Diagnosis and treatment of ACTH producing pituitary tumors. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 103 MÜLLER, O.A., R. FAHLBUSCH: Selective microadenomectomy in patients with pituitary-dependent Cushing's disease: Perioperative ACTH-levels and long-term results. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)

- 104 MUNDINGER, F., R. RIECHER: Hypophysentumoren, Hypophysektomie. Thieme Stuttgart (1967)
- 105 MUNDINGER, F., W. BRAUN: Stereotactic curie therapy of pituitary adenomas. *Excerpta med. intern. Congr. ser. No. 306* (1973)
- 106 NICOLA, G.C., G.P. TONNARRELLI, A. GRINER: Surgery of pituitary adenomas: Analysis of 302 consecutive cases. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 107 NELSON, D.H., J.W. MEAKIN, G.W. THORN: ACTH producing tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann. intern. Med.* 52 (1960)
- 108 NOWAKOWSKY, H.: Hypothalamus - Adenohypophyse. In: *Praktische Endokrinologie*. Eds.: A. JORES, H. NOWAKOWSKY, Thieme, Stuttgart (1976)
- 109 NOWAKOWSKY, H., H.-J. BREUSTEDT, W. MISCHKE et al.: Anterior pituitary function in hypothalamic Cushing's Syndrome (CS) with and without ACTH producing adenomas. In: *Treatment of pituitary adenomas*, Thieme, Stuttgart (1978)
- 110 ORTH, D.N., G.W. LIDDLE: Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *New Engl. J. Med.* 285 (1971)
- 111 PAIZ, C., G.R. HENNINGAR: Electron microscopy and histochemical correlation of human anterior pituitary cells. *Amer. J. Path.* 59 (1970)
- 112 PEILLON, F., J. RACADOT: Pituitary adenomas in the amenorrhea-galactorrhea syndrome. Morphology and correlations between anatomical and clinical data. In: *Treatment of pituitary adenomas*. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v. WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 113 PICKARDT, C.R., W. GEIGER, R. FAHLBUSCH et al.: Stimulation der TSH-Sekretion durch TRF-Belastung bei hypothalamischen und hypophysären Krankheitsbildern. *Klin. Wschr.* 50 (1972)
- 114 QUABBE, H.J.: Endocrinology of acromegaly. In: *Treatment of pituitary adenomas*. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v. WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 115 RAY, B.S., M. HORWITH, C. MAUTALEN: Surgical hypophysectomy as a treatment for acromegaly. *Clin. Endocr.* 2, 92 (1968)
- 116 REICHLIN, S.: Neuroendocrinology. In: *Textbook of endocrinology*. Eds.: R.H. WILLIAMS, W.B. SAUNDERS company. Philadelphia-London-Toronto (1968)
- 117 RJOSK, H.K., K.v. WERDER, R. FAHLBUSCH: Hyperprolactinämische Amenorrhoe. Klinische Bedeutung, endokrine Befunde, Therapie. *Geburtsh. und Frauenheilk.* 36 (1976)

- 118 RJOSK, H.K., R. FAHLBUSCH, J.H. GREITE et al.: Prevention and therapy of visual complications during pregnancy in patients with prolactinomas. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 119 RJOSK, H.K., R. FAHLBUSCH, H. HUBER et al.: Growth of prolactinomas during pregnancy. In: Pituitary microadenomas. Eds.: G. FAGLIA, M.A. GIOVANELLI, R.M. LEOD, Academic Press, London (1979)
- 120 ROBERT, F., J. HARDY, J.L.VEZINA: Invasive adenomas of the pituitary. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 121 ROVIT R.L., T.D. DUANE: Cushing's syndrome and pituitary tumors. Amer. J. Med. 46 (1969)
- 122 SALASSA, R.M., E.R. LAWS, P.G. CARPENTER et al.: Mayo Clin. Proc. 53 (1978)
- 123 SAEGER, W., H. BREUER, D. LÜDECKE: Morphological and functional classification of pituitary adenomas. Acta endocr. (KHB) Suppl. 193 (1975)
- 124 SAEGER, W.: Morphology of ACTH-producing pituitary tumors. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 125 SAEGER, W., M. THIEL, J. CASELITZ et al.: Ultrastructural and morphometrical studies on the effect of bromocriptine in isolated pituitary adenoma cells. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 126 SCHINDLER, A.E., E. KELLER, R. GRÖSER et al.: Diagnostic evaluation and follow up of patients with amenorrhea-galactorrhea under treatment with bromocriptine. Acta. endocr. (KHB) Suppl. 194 (1975)
- 127 SCRIBA, P.C.: Postoperative Diagnostik und Substitutionstherapie bei Hypophysentumoren. In: Östrogene, Hypophysentumoren. Eds.: J. KRACHT, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1969)
- 128 SCRIBA, P.C., K.v.WERDER: Hypothalamus und Hypophyse. In: Klinische Pathophysiologie. Eds.: W.SIEGENTHALER, Thieme, Stuttgart (1976)
- 129 SCRIBA, P.C., C.R. PICKARDT, K.v.WERDER: Physiology of the hypothalamo-pituitary unit. In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R. FAHLBUSCH, K.v.WERDER, Thieme, Stuttgart (1978)
- 130 SOUVATZOGLU, A.: Zur klinischen Bedeutung der radioimmunologischen LH-Bestimmung und der Stimulation der LH-Sekretion. Habilitationsschrift Med. Fak., Univ. München (1972)
- 131 STEINHOFF, H., R. FAHLBUSCH: The value of skull radiographs and of Thin-section tomograms for diagnosis and treatment of microprolactinomas. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)

- 132 TÖNDURY, G., G. KISTLER: Das hypothalamo-neurohypophysäre System. In: Klinik der inneren Sekretion. Eds.: A. LABHART, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1971)
- 133 TURKINGTON, R.W.: Human prolactin. *Amer. J. Med.* 53 (1972)
- 134 TURKINGTON, R.W.: Secretion of prolactin by patients with pituitary and hypothalamic tumors. *J. Clin. Endocrinol.* 34 (1972)
- 135 TYRELL J.B., R.M. BROOKS, P.A. FITZGERALD et al.: *New Engl. J. Med.* 298 (1978)
- 136 TYRELL, J.B., P.A. FITZGERALD, C.B. WILSON et al.: Pituitary microsurgery in Cushing's disease. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 137 VEZINA, J.L., T.J. SUTTON: Prolactin secreting pituitary microadenomas. *Amer. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med.* 120 (1974)
- 138 WAAS, J.A.H., M.O. THORNER, D.V. MORRIS et al.: Long-term treatment of acromegaly with bromocriptine. *Brit. J. med.* 1 (1977)
- 139 WALDEYER, A.: Die Nachbarschaftsbeziehungen der Hypophyse. In: Anatomie des Menschen, Walter de Gruyter, Berlin-New York (1974)
- 140 WEINSTEIN, D., S.L.G. ROTHMAN, J.G. SCHENKER: The sella turcica in the normoprolactinemic fertile woman. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 141 WERDER, K.von, N. BECKER, S. LEVIN et al.: Growth hormone and corticosteroid secretion in hypersomatotropin and hypercorticism. II. Internat. Growth hormone Meeting, Milan, Excerpta Med., Amsterdam ICS 109 (1971)
- 142 WERDER, K.von, P. BOTTERMANN, P. HARTMANN et al.: Bedeutung der oralen Glukosebelastung bei der Diagnose der Akromegalie. *Med. Klin.* 67 (1972)
- 143 WERDER, K.von, C.R. PICKARDT, B. GLÖCKNEN et al.: Prolactin secretion in patients with pituitary tumors. *Acta endocrin. (KHB) Suppl.* 184 (1974)
- 144 WERDER, K.von, R. FAHLBUSCH, C.R. PICKARDT et al.: Surgical and medical management of hyperprolactinemia associated with pituitary tumors. Int. Symp. growth hormone and related peptides, Milan (1975)
- 145 WERDER, K.von: Wachstumshormon- und Prolactinsekretion des Menschen. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1975)
- 146 WERDER, K.von, T. EVERSMAHN, R. FAHLBUSCH et al.: Medical therapy of prolactin secreting adenomas. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)

- 147 WERDER, K.von, C. BRENDDEL, T. EVERSMANN et al.: Medical therapy of hyperprolactinemia and Cushing's disease associated with pituitary adenomas. In: Pituitary microadenomas. Eds.: G. FAGLIA, M.A. GIOVANNELLI, R.M. LEOD, Academic Press, London (1979)
- 148 WINKELMANN, W., W. HADAM, D. HEESEN et al.: Pituitary function in patients with primary empty sella syndrome. Acta endocr. (KHB) Suppl. 184 (1974)
- 149 WINKELMANN, W., M. SY, B. ALLOLIO et al.: Long-term therapy of prolactinomas with bromocriptine. 2nd European workshop on pituitary adenomas (1979)
- 150 ZIMMERMANN, H., G. SOLBACH, W. WIEGELMANN : Pre- and postoperative hormone substitution in pituitary tumors. Excerpta medica intern. congr. ser. No. 306 (1973)
- 151 ZIMMERMANN, E.A., R. DEFENDINI, A.G. FRANTZ: Prolactin and growth hormone in patients with pituitary adenomas. A correlative study of hormone in tumor and plasma by immunoperoxidase technique and radioimmunoassay. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38 (1974)

8 LEBENS LAUF

26. März 1954	Geboren in Tutzing Vater: Max Zehendner, Oberforstdirektor an der Oberforst- direktion München Mutter: Maria Zehendner, geb. Feldhütter
September 1960	Eintritt in die Volksschule Tutzing
September 1964	Übertritt in das Neusprachliche Gymnasium Tutzing
September 1968	Schulwechsel in das Simpert-Kremer-Gymnasium Krumbach
Dezember 1970	Eintritt in das Stetten-Institut Augsburg
September 1971	Rückkehr in das Gymnasium Tutzing (Ursache der Schulwechsel waren Versetzungen meines Vaters)
Juni 1973	Abitur in Tutzing
November 1973	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilian- Universität München
August 1975	Ärztliche Vorprüfung
August 1976	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
September 1978	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Oktober 1979	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
November 1979	Mündlicher Teil der ärztlichen Prüfung (Vorsitz: Prof. Dr. Gaspar)
Januar 1980	Approbation
Juni 1980	Arbeitsbeginn am Institut für Anaesthesie, Klinikum Grosshadern

